

PATENT COOPERATION TREATY
PCT/PTO 20 SEP 2004

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 27 May 2003 (27.05.03)	To: THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE KYODO BLDG., 3-6, NIHONBASHININGYOCHO 1-CHOME CHUO-KU, Tokyo 103-0013 Japan
Applicant's or agent's file reference ZP0040	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP03/03996	International filing date (day/month/year) 28 March 2003 (28.03.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 29 March 2002 (29.03.02)
Applicant ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
29 Marc 2002 (29.03.02)	2002-096143	JP	23 May 2003 (23.05.03)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.70.10	Authorized officer Denis RAMEN (Fax 338 7010) Telephone No. (41-22) 338 9304
--	--

BEST AVAILABLE COPY

20 SEP 2004

From the INTERNATIONAL BUREAU

2003.10.29

交付

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT
OFFICE
KYODO BLDG., 3-6, NIHONBASHININGYOCHO
1-CHOME
CHUO-KU, Tokyo 103-0013
JAPON

Date of mailing(day/month/year) 09 October 2003 (09.10.03)

Applicant's or agent's file reference ZP0040	IMPORTANT NOTICE	
International application No. PCT/JP03/03996	International filing date(day/month/year) 28 March 2003 (28.03.03)	Priority date(day/month/year) 29 March 2002 (29.03.02)
Applicant ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has **communicated**, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, DZ, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DK, DM, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 09 October 2003 (09.10.03) under No. 03/082854

4. TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of **19 months** from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For **regular updates on the applicable time limits** (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a **demand for international preliminary examination**, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
31, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Judith Zahra

Telephone No.(41-22) 338.91.11

Facsimile No.(41-22) 740.14.35

BEST AVAILABLE COPY



Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ZP0040	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP2003/003996	International filing date (day/month/year) 28 March 2003 (28.03.2003)	Priority date (day/month/year) 29 March 2002 (29.03.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 401/12, 471/04, 495/04, A61K 31/4439, 31/444, A61P 1/04, 43/00		
Applicant ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25 June 2003 (25.06.2003)	Date of completion of this report 15 January 2004 (15.01.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/003996

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- the international application as originally filed
- the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
 the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
 the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- contained in the international application in written form.
 filed together with the international application in computer readable form.
 furnished subsequently to this Authority in written form.
 furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
 The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
 The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages _____
 the claims, Nos. _____
 the drawings, sheets/fig _____

5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP2003/003996

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- the entire international application.
- claims Nos. 10

because:

- the said international application, or the said claims Nos. 10 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See supplemental sheet

- the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

- the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- no international search report has been established for said claims Nos. 10

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/03996

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

The invention set forth in claim 10 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/03996

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-9	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: WO 01/83473 A1

Document 2: WO 01/14366 A1

Document 3: WO 00/50037 A1

Document 4: WO 99/18959 A1

Explanation

Documents 1-4 above, cited in the international search report, do not disclose or suggest the inventions set forth in claims 1-9. These inventions are thus novel and involve an inventive step.

特許協力条約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

REC'D 06 FEB 2004

WIPO PCT

出願人又は代理人 の書類記号 ZP0040	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JPO3/03996	国際出願日 (日.月.年) 28.03.2003	優先日 (日.月.年) 29.03.2002
国際特許分類 (IPC) Int. Cl' C07D401/12, 471/04, 495/04, A61K31/4439, 31/444, A61P1/04, 43/00		
出願人（氏名又は名称） ゼリア新薬工業株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 4 ページからなる。

この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

I 国際予備審査報告の基礎
II 優先権
III 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
IV 発明の單一性の欠如
V PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
VI ある種の引用文献
VII 国際出願の不備
VIII 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 25.06.2003	国際予備審査報告を作成した日 15.01.2004
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 富永 保 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3490
	4P 9159

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。（法第6条（PCT14条）の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。PCT規則70.16, 70.17）

 出願時の国際出願書類

- | | | | |
|-------------------------------------|---------|--------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の _____
- PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
- 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう配列表の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- この国際出願に含まれる書面による配列表
- この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表
- 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された書面による配列表
- 出願後に、この国際予備審査（または調査）機関に提出された磁気ディスクによる配列表
- 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
- 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- 明細書 第 _____ ページ
- 請求の範囲 第 _____ 項
- 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を超えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。（PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1. における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。）

III. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

国際出願全体

請求の範囲 10

理由：

この国際出願又は請求の範囲 10 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 10 に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。

明細書、請求の範囲若しくは図面（次に記載）裏付けの範囲 10 の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

全部の請求の範囲又は請求の範囲 10 が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

請求の範囲 10 について、国際調査報告が作成されていない。

2. ヌクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条 (PCT35条(2)) に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N) 請求の範囲 1 - 9 有
 請求の範囲 _____ 無

進歩性 (I S) 請求の範囲 1 - 9 有
 請求の範囲 _____ 無

産業上の利用可能性 (I A) 請求の範囲 1 - 9 有
 請求の範囲 _____ 無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1 : WO 01/83473 A1
文献2 : WO 01/14366 A1
文献3 : WO 00/50037 A1
文献4 : WO 99/18959 A1

説明 :

国際出願審査で引用された上記文献1 - 4には、請求の範囲1 - 9に記載された発明は記載も示唆もされていないから、これら発明は新規性・進歩性を有する。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03996

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ CD07401/12, 471/04, 495/04, A61K31/4439, 31/444, A61P1/04,
43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ CD07401/12, 471/04, 495/04, A61K31/4439, 31/444, A61P1/04,
43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/83473 A1 (TAKEDA CHEM. IND., LTD.), 08 November, 2001 (08.11.01), & AU 2001052595 A & EP 1277752 A1 & JP 2002-12592 A	1-9
A	WO 01/14366 A1 (TAKEDA CHEM. IND., LTD.), 01 March, 2001 (01.03.01), & JP 2001-131172 A	1-9
A	WO 00/50037 A1 (NITROMED INC.), 31 August, 2000 (31.08.00), & EP 1154771 A1 & JP 2002-537336 A	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&"	document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search
26 May, 2003 (26.05.03)

Date of mailing of the international search report
10 June, 2003 (10.06.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03996

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/18959 A1 (EISAI CO., LTD.), 22 April, 1999 (22.04.99), & CA 2308143 A & AU 9913613 A & EP 1039905 A1 & JP 2001-519390 A & US 2002/177611 A1	1-9

BEST AVAILABLE COPY

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年10月9日 (09.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/082854 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 401/12, 471/04, 495/04,
A61K 31/4439, 31/444, A61P 1/04, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03996

(22) 国際出願日: 2003年3月28日 (28.03.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-096143 2002年3月29日 (29.03.2002) JP

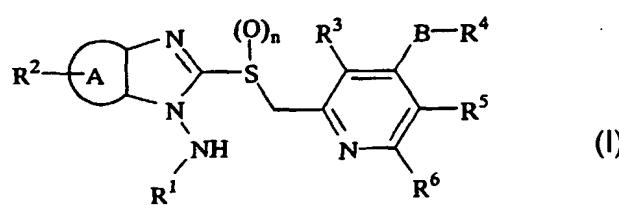
(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): ゼリア新薬工業株式会社 (ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町10番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 長澤 正明 (GASAWA,Masaaki) [JP/JP]; 〒360-0111 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内 Saitama (JP). 西田 一保 (NISHIOKA,Hiroyasu) [JP/JP]; 〒360-0111 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内 Saitama (JP). 浅見 一保 (ASAMI,Kazuyasu) [JP/JP]; 〒360-0111 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内 Saitama (JP). 三浦 直良 (MIURA,Naoyoshi) [JP/JP]; 〒360-0111 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内 Saitama (JP). 中村 英樹 (NAKAMURA,Hideki) [JP/JP]; 〒360-0111 埼玉県大里郡江南町大字押切字沼上 2512-1 ゼリア新薬工業株式会社中央研究所内 Saitama (JP).

(54) Title: 1-N-AMINOBENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体



WO 03/082854 A1

on individual differences in the CYP2C19 activity, the compounds (I) can exert an appropriate therapeutic effect on any patients in a single administration dose. Moreover, these compounds carry little risk of the interaction or carcinogenesis induced by CYP1A family members. Thus, they are useful as remedies for digestive ulcer capable of surely and safely exerting the therapeutic effect.

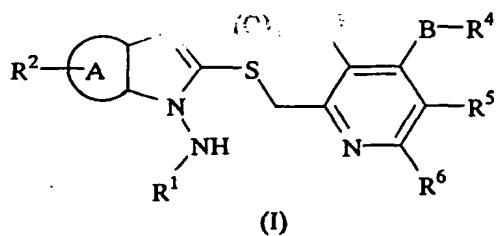
(57) Abstract: It is intended to provide 1-N-aminobenzimidazole derivatives represented by the following general formula (I) or salts thereof and drugs containing the same: wherein R¹ and R² represent each optionally substituted alkyl, etc.; R³, R⁵ and R⁶ represent each alkyl, alkoxy, hydrogen, etc.; R⁴ represents optionally substituted alkyl, etc.; A represents a benzene ring, etc.; B represents oxygen, etc.; and n is an integer of from 0 to 2. Because of showing little individual differences in the therapeutic effect based

[統葉有]



(57) 要約:

下記式 (I)



(式中、R¹、R²は置換基を有していてもよいアルキル基等を、R³、R⁵、R⁶はアルキル基、アルコキシ基、水素原子等を、R⁴は置換基を有していてもよいアルキル基等を、Aはベンゼン環等を、Bは酸素原子等を示し、nは0～2の整数を示す。) で表される1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体又はその塩、及びこれを含有する医薬を提供する。

本発明化合物 (I) は、CYP2C19活性の個体差に基づく治療効果の個体差が少ないため、いずれの患者においても同量の投薬量で適切な治療効果が得られるとともに、CYP1Aファミリー誘導による相互作用及び癌の誘発の危険性が低いことから、安全かつ確実に治療効果の得られる消化性潰瘍治療薬として有用である。

明 紹 書

1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体

技術分野

本発明は、治療効果の個体差がなく、かつ安全性の高い消化性潰瘍治療薬又はヘルコバクター・ピロリ除菌療法での酸分泌抑制剤として有用な1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体に関する。

背景技術

プロトンポンプ ($H^+ / K^+ - ATPase$) 阻害剤は、消化性潰瘍の最大の原因である胃酸の分泌を強力に抑制することから、消化性潰瘍治療薬として広く用いられている。そのようなプロトンポンプ阻害剤（以下、「既存のプロトンポンプ阻害剤」という。）としては、オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソブール、ラベプラゾール、パントプラゾール等が知られている（特開昭54-141783号、国際特許公開W094/27988号、特開昭61-50978号、同64-6270号、同61-22079号）。

近年、薬物動態の解析から、既存のプロトンポンプ阻害剤は、チトクロームP450 (CYP) の一分子種であるCYP2C19により主に代謝されることが知られるに至った (Clin. Pharmacokinet., 1996, Vol. 31, p9-28、米国特許第5877192号、Aliment. Pharmacol. Ther., 2001, Vol. 15, p793-803)。また、既存のプロトンポンプ阻害剤の多くは、チトクロームP450の他の分子種であるCYP1A2ファミリーを誘導することも知られている (Xenobiotica, 1997, Vol. 27, No. 1, p1-9)。

ヒトにおいては、CYP2C19には遺伝子多型があることが知られ、遺伝的にその活性が欠損しているブアメタボライザーと、活性を有するエクステンシブメタボライザーが存在するため、CYP2C19により代謝を受ける既存のプロ

トンポンプ阻害剤の常用量を服用した際には、プアメタボライザーにおいて示される有効性がエクステンシブメタボライザーにおいては十分に示されない場合があることが知られている (Ann. Intern. Med., 1998, Vol. 129, 1027-1030, Gastroenterology, 2001, Vol. 120, Suppl. 1., A-432, (#2203) 、 Gastroenterology, 2001, Vol. 120, Suppl. 1., A-435, (#2219))。従って、これらの薬剤のプアメタボライザーにおいて示される有効性を十分に発揮させるためには、エクステンシブメタボライザーに対してはより高い用量を服用させる必要があると考えられる。しかしながら、このような多量の投与はプアメタボライザーにおいては必要ではなく、副作用の発現率を高めることになる。

このような理由から、既存のプロトンポンプ阻害剤を服用する場合には、服用する人のCYP2C19遺伝子型の判別を行い、それに基づき各人に応じた、薬剤が有効に作用する投与量を設定することが有用であると考えられている (Aliment. Pharmacol. Ther., 1999, Vol. 13, p453-458) 。

また、先に挙げたように既存のプロトンポンプ阻害剤には、CYP2C19ファミリーの酵素誘導を起こすものがある。これらが誘導された場合には、これらの酵素によって代謝されるテオフィリンやカフェイン等の薬剤の薬理活性が早い段階で消失してしまい、目的とする治療効果が得られないという薬物相互作用が生じる恐れがある (Eur. J. Clin. Pharmacol., 1995, Vol. 48, p391-395) 。

また、いくつかの発癌前駆物質は体内に摂取された後にCYP1Aサブファミリーによって代謝されることにより活性化して発癌性を有するようになることが知られている。従って、CYP1Aファミリーを誘導するプロトンポンプ阻害剤を投与することによりCYP1Aファミリーが誘導された場合には、これらの発癌前駆物質の活性化が増大し、癌発生が増加する危険性も考えられている (Gastroenterology, 1990, Vol. 99, p737-747) 。

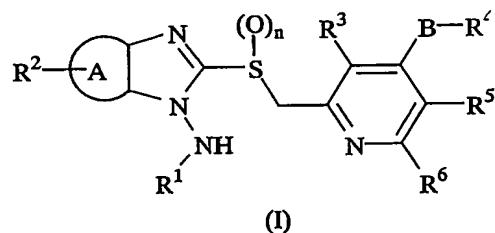
これらの要因から、CYP2C19の酵素活性に影響されることなく、どの人も同量の投薬量で適切な治療効果を享受でき、またCYP1Aファミリーを誘導

しないためこれらの酵素活性の増加に起因する薬物相互作用及び癌の誘発の危険性が低いプロトンポンプ阻害剤が望まれている。

発明の開示

そこで本発明者は、数多くの化合物を合成し、それらのプロトンポンプ阻害作用、CYP2C19活性阻害能及びCYP1A2誘導能のすべてを指標とする総合的なスクリーニングを新たに考案し実施したところ、イミダゾール環の1位にアミノ基が置換した新しい構造を有する1-N-アミノイミダゾール誘導体又はその塩が、優れたプロトンポンプ阻害作用を有し、CYP2C19による代謝が低く、かつCYP1A2誘導能が低いことから、治療効果の個体差が少なく、かつ安全性の高い消化性潰瘍治療薬として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、次の式（I）



（式中、R¹はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、アミノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基若しくはアルキルアミノ基から選ばれる同一若しくは異なる1若しくは2以上の置換基を有していてよいアルキル基、アルケニル基、アシリル基、アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ホルミル基、フェニル基又は水素原子を示し；

R²はヒドロキシ基若しくはアルコキシカルボニル基が置換していてよいアルキル基、ハロゲン原子が置換していてよいアシリル基、シアノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基又は水素原子を示し；

R³、R⁵及びR⁶は同一又は異なってアルキル基、アルコキシ基又は水素原子を

示し；

R^4 はハロゲン原子、ヒドロキシ基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルキル基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてもよいアルコキシ基、フリル基若しくはモルホリノ基から選ばれる同一若しくは異なる1若しくは2以上の置換基を有していてもよいアルキル基又はゲラニル基を示し；

Aはベンゼン環、ピリジン環又はチオフェン環を示し；

Bは酸素原子又は硫黄原子を示し；

nは0～2の整数を示す。)で表される1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体又はその塩を提供するものである。

また、本発明は上記式(I)で表される1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体又はその塩を含有する医薬を提供するものである。

また、本発明は上記式(I)で表される1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体又はその塩の、薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は上記式(I)で表される1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体又はその塩の、医薬製造のための使用を提供するものである。

また、本発明は上記式(I)で表される1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体又はその塩の有効量を投与することを特徴とする消化性潰瘍の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明において、アルキル基、アルコキシ基等は、炭素数1～6の直鎖、分枝状又は環状のものが好ましい。またアルケニル基、アシル基等は炭素数2～6の直鎖、分枝状又は環状のものが好ましい。

「アルキル基」としては、炭素数1～6の直鎖、分枝状又は環状のアルキル基、

例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、シクロブチル基、ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、イソペンチル基、tert-ペンチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、シクロペンチル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-メチル-1-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。このうち、より好ましいアルキル基は炭素数1～4の直鎖又は分枝状のアルキル基である。

「アルコキシ基」としては、炭素数1～6の直鎖、分枝状又は環状のアルコキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、シクロブトキシ基、ペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、ネオペンチルオキシ基、1-エチルプロポキシ基、シクロペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、イソヘキシルオキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-メチル-1-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。このうち、より好ましいアルコキシ基は炭素数

1～4の直鎖又は分枝状のアルコキシ基である。

「アルケニル基」としては、二重結合を1乃至3個有する、炭素数2～6の直鎖、分枝状又は環状のアルケニル基、例えばピニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、イソブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、シクロペンテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、シクロヘキセニル基、1, 3-ブタジエニル基等が挙げられる。このうち、より好ましいアルケニル基は、二重結合を1個有する、炭素数2～4のアルケニル基である。

「アシリル基」としては、炭素数2～6のアシリル基、例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等が挙げられる。このうち、より好ましいアシリル基は総炭素数2～5のアルキルカルボニル基である。

「アルコキシカルボニル基」としては、前記C₁₋₆アルコキシ基にカルボニル基が結合してなる基が好ましく、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、シクロプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、シクロブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、1-メチルブトキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、1, 2-ジメチルプロポキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、1-メチルペンチルオキシカルボニル基、2-メチルペンチルオキシカルボニル基、3-メチルペンチルオキシカルボニル基、イソヘキシルオキシカルボニル基、1-エチルブトキシカルボニル基、2-エチルブトキシカルボニル基、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル基、1,

2-ジメチルブトキシカルボニル基、1, 3-ジメチルブトキシカルボニル基、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル基、2, 3-ジメチルブトキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル基、1-メチル-1-エチルプロポキシカルボニル基、1-エチル-2-メチルプロポキシカルボニル基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシカルボニル基、1, 2, 2-トリメチルプロポキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。このうち、より好ましいアルコキシカルボニル基は総炭素数2～5のアルコキシカルボニル基である。

「アルキルアミノ基」としては、アミノ基の水素原子1又は2個が前記C₁₋₆アルキル基に置換されてなる基が好ましく、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジシクロプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジイソブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジイソペンチルアミノ基、ジシクロペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基、ジシクロヘキシルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、メチルイソプロピルアミノ基、メチルブチルアミノ基、メチルイソブチルアミノ基、メチルペンチルアミノ基、メチルヘキシルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、エチルイソプロピルアミノ基、エチルブチルアミノ基、エチルイソブチルアミノ基、エチルペンチルアミノ基、エチルヘキシルアミノ基、プロピルイソプロピルアミノ基、プロピルブチルアミノ基、プロピルイソブチルアミノ基、プロピルペンチルアミノ基、プロピルヘキシルアミノ基、イソプロピルブチルアミノ基、イソプロピルイソブチルアミノ基、イソプロピルペンチルアミノ基、イソプロピルヘキシルアミノ基、ブチルイソブチルアミノ基、ブチルペンチルアミノ基、ブチルヘキシルアミノ基、イソブチルペンチルアミノ基、イソブチ

ルヘキシリアルアミノ基、ペンチルヘキシリアルアミノ基等が挙げられる。このうち、より好ましいアルキルアミノ基は炭素数1～4のモノアルキルアミノ基である。

本発明において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を意味し、このうち、より好ましいハロゲン原子はフッ素原子である。

また、「ヒドロキシフェニル基」とは、フェニル基にヒドロキシ基が1個置換してなる基を意味し、例えばo-ヒドロキシフェニル基（2-ヒドロキシフェニル基、6-ヒドロキシフェニル基）、m-ヒドロキシフェニル基（3-ヒドロキシフェニル基、5-ヒドロキシフェニル基）、p-ヒドロキシフェニル基（4-ヒドロキシフェニル基）が挙げられる。

本発明化合物（I）の塩としては、薬学的に許容できる塩であれば特に制限されないが、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、テトラフルオロホウ酸塩等の無機酸との酸付加塩、あるいは酢酸塩、シユウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リノゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の有機酸との付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の金属塩等が挙げられる。

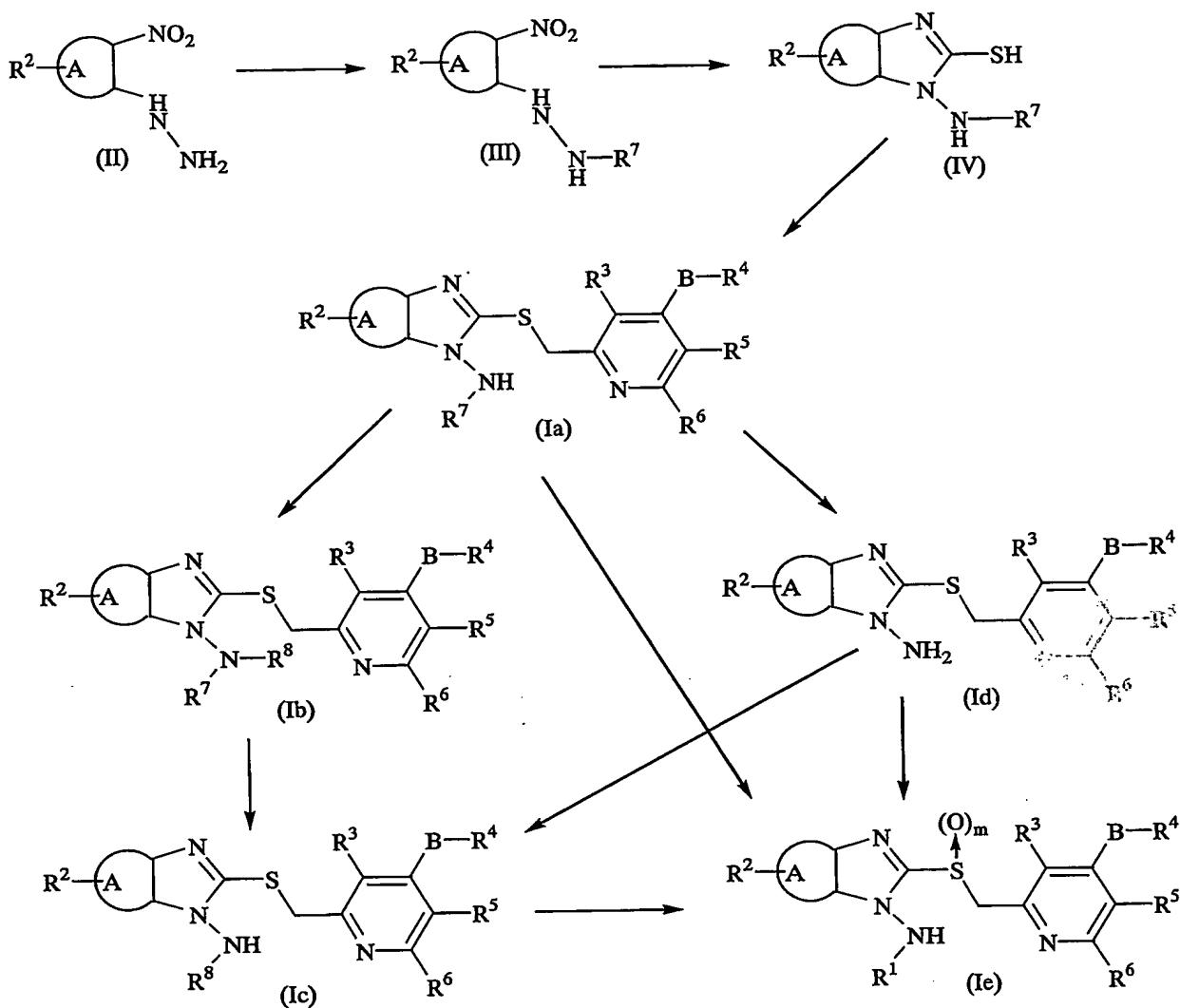
本発明の1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体（I）においては、R¹が、無置換のC₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子が3個置換しているC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基、フェニル基若しくはヒドロキシフェニル基が1個置換しているC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基が1個置換しているC₁₋₆アルキル基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基を1個有するC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、アリル基、フェニル基であり；R²がヒドロキシ基若しくはC₁₋₆アルコキシカルボニル基が1個置換するC₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子が2個置換するC₂₋₆アシル基、シアノ基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基又は水素原子であり；

R^3 、 R^5 及び R^6 は同一又は異なって C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は水素原子であり； R^4 が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、フリル基若しくはモルホリノ基から選ばれる同一若しくは異なる1若しくは2以上の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基又はゲラニル基であり；Aがベンゼン環であり；Bが酸素原子であり；nが1である化合物が好ましい。特に、 R^1 がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、ヘキシル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-フェネチル基、ベンジル基、アリル基、p-ヒドロキシベンジル基、2-ヒドロキシ-2-フェネチル基、2-ジメチルアミノエチル基、メトキシカルボニルメチル基、フェニル基であり； R^2 がメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基、メトキシカルボニル基、トキシカルボニルメチル基、カルボキシ基、ヒドロキシメチル基又は水素原子であり； R^3 がメチル基、メトキシ基又は水素原子であり； R^4 がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ヘキシル基、オクチル基、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、2, 2, 3, 3, 4, 4-ヘプタフルオロブチル基、2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)エチル基、3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロピル基、2-ヒドロキシエチル基、ゲラニル基であり； R^5 がメチル基又は水素原子であり； R^6 が水素原子であり；Aがベンゼン環であり；Bが酸素原子であり；nが1である化合物が好ましい。

本発明化合物には、立体異性体が存在し得るが、本発明にはその光学活性体、ラセミ体、ジアステレオマーのいずれも含まれる。また、本発明化合物には、水和物に代表される溶媒和物も含まれる。

本発明化合物は、例えば次に示す方法により製造することができる。

製造法 1



(式中、 R^7 はベンジルオキシカルボニル基又はtert-ブロトキシカルボニル基を示し、 R^8 はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、アミノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基若しくはアルキルアミノ基から選ばれる同一若しくは異なる1若しくは2以上の置換基を有していてもよいアルキル基、アルケニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ホルミル基又はフェニル基を示し、 m は1又は2の整数を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 A 及び B は前記と同意義を示す。)

すなわち、ヒドラジン類（II）の末端アミノ基にベンジルオキシカルボニル基又はtert-ブロトキシカルボニル基を付加し（III）としたのち、ニトロ基を還元し、次いで二硫化炭素と塩基の存在下、又は二硫化炭素と塩基と溶媒の複合体の存在下で反応させることにより、メルカプトイミダゾール類（IV）が得られる。反応に用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が用いられ、溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類が用いられる。また、二硫化炭素と塩基と溶媒の複合体としては、二硫化炭素、エタノール、水酸化カリウムからなる複合体（例えばポタシウムエチルキサンテート等）が挙げられる。反応は、室温～還流温度で1～24時間攪拌することにより行うのが好ましい。

続いて、メルカプトイミダゾール類（IV）と2-クロロメチルピリジン類とを塩基の存在下に反応させることにより、イミダゾール環の1-N位にベンジルオキシカルボニルアミノ基又はtert-ブロトキシカルボニルアミノ基を有する本発明化合物（I a）が得られる。反応に用いられる塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が用いられ、溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類又はこれらの含水アルコール類、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒類、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が用いられる。反応は室温～還流温度で1～24時間攪拌することにより行うのが好ましい。

本発明化合物（I a）は、還元的アルキル化反応により、（I d）を経て別の本発明化合物（I c）に導くことができる。反応は、（I a）のベンジルオキシカルボニル基又はtert-ブロトキシカルボニル基をエーテル類、アルコール類、含水アルコール類等の溶媒中で、塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸や、塩基を用いるか、接触還元反応を用いて脱保護し、（I d）とした後、酸触媒の存在下に（I d）をホルムアルデヒド、アセトアルデヒド等のアルデヒド類又はアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類と反応させ、さらに還元剤で還元することにより

行われる。反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、アセトニトリル、又はそれらの含水溶媒が挙げられ、酸触媒としては塩酸等が、還元剤としては水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等が用いられる。反応は0℃～60℃の範囲で行うことができる。

本発明化合物（I a）は、必要に応じて1-N位のアミノ基への置換反応を行い、続いてベンジルオキシカルボニル基又はtert-ブロトキシカルボニル基の脱保護を行うことにより、本発明化合物（I c）に導くことができる。置換反応としては、公知のアルキル化反応が挙げられ、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の塩基の存在下で対応するアルキルハライド類を反応させることにより行われる。反応は通常、室温～60℃の範囲で行われる。

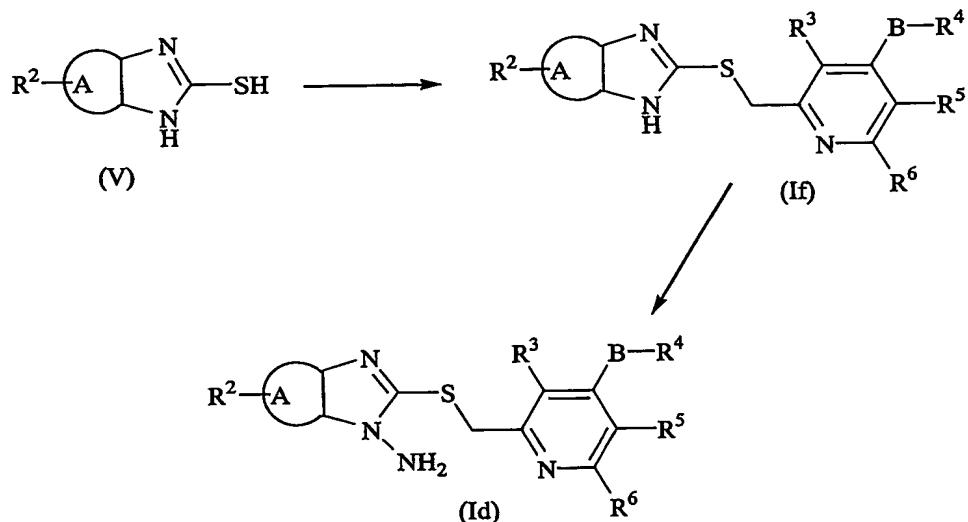
さらに、本発明化合物（I a）は先に1-N位のアミノ基への置換反応を行つて（I b）とした後、ベンジルオキシカルボニル基又はtert-ブロトキシカルボニル基の脱保護を行うことにより、本発明化合物（I c）に導くこともできる。

上記で得られた本発明化合物（I a、I c又はI d）にさらに酸化反応を行うことにより、別の本発明化合物（I e）に導くことができる。酸化反応は、m-クロロ過安息香酸、過酢酸等の有機過酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、クメンヒドロペルオキシド、t-ブロトキシペルオキシド、過酸化水素水等の過酸化アルコール、OXONE（デュポン社製）等を用いることができる。酸化反応は、塩化メチレン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、トルエン、酢酸エチル等の溶媒中あるいはこれらの混合溶媒中、0～50℃の温度で10分～24時間攪拌することにより行うのが好ましい。

光学活性体の本発明化合物を得る場合は、N', N'-ジイソプロピルエチルアミン、チタンテトライソプロポキシド、光学活性な酒石酸エステル類（所望の

光学活性体を得るために適宜L- (+) 体又はD- (-) 体を選択) を用いて過酸化アルコールによる酸化を行うことにより(シャープレス酸化) 所望の光学活性体の本発明化合物が得られる。

製造法 2



(式中、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、A及びBは前記と同意義を示す。)

即ち、メルカプトイミダゾール体 (V) と2-クロロメチルピリジン類とを塩基の存在下に反応させることにより、本発明化合物 (I f) が得られる。反応は前記メルカプトイミダゾール類 (IV) と2-クロロメチルピリジン類との反応に準じて行う。また、(I f) はN-tert-ブトキシカルボニル-3-(4-シアノフェニル)オキサジリジンと反応させ、次いで常法の加溶媒分解を行うことにより、イミダゾール環の1-N位にアミノ基を有する本発明化合物 (I d) に導くことができる。反応は、公知の方法 (J.Org.Chem., 58, 4791 (1993) 又は TetrahedronLett., 36, 1439 (1995)) に準じて行う。

上記で得られた本発明化合物 (I d) はさらに酸化反応を行うことにより、別の本発明化合物 (I e) に導くことができる。酸化反応は前記と同様にして行われる。光学活性体の本発明化合物を得る場合も前記と同様の操作を行う。

上記 (I a)、(I c)、(I d)、(I e) 又はそれらの光学活性体として得られた本発明化合物は、常法に従い、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、

ヨウ化水素酸、テトラフルオロホウ酸等の無機酸や、酢酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等の有機酸や、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等のアルカリを用いて所望の塩とすることができる。

本発明化合物（I）は、優れたプロトンポンプ阻害作用及び胃酸分泌抑制作用を有するとともに、ヒトCYP2C19による代謝が低く、かつCYP1A2誘導能が低いという特性を有する。従って、本発明化合物（I）は、CYP2C19活性の個体差に基づく治療効果の個体差が少ないため、いずれの患者においても同量の投薬量で適切な治療効果が得られるとともに、CYP1A2ファミリー誘導による薬物相互作用及び癌誘発の危険性が低いことから、安全かつ確実に治療効果の得られる消化性潰瘍治療薬として有用である。

また、本発明化合物（I）はヘリコバクター・ピロリ除菌療法での酸分泌抑制剤としても有用である。

本発明化合物（I）を消化性潰瘍治療薬として投与する場合、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤などとして経口的に投与してもよいし、また坐剤、注射剤、外用剤、点滴剤として非経口的に投与してもよい。投与量は症状の程度、年令、潰瘍の種類などにより異なるが、通常1日当たり約0.01～200mg/kg、好ましくは0.05～50mg/kg、さらに好ましくは0.1～10mg/kgを1日1～数回に分けて投与する。

製剤化にあたっては通常の製剤担体を用い、常法により製造することができる。すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターク、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアル

コール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスター、ポリビニルビロリドンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脑、芳香酸、ハツカ油、龍脑、桂皮末等が用いられる。これらの経口用固形製剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、セルロースアセテートフタレート、メタクリレートコポリマーなどの被覆用基剤を用いて腸溶性製剤とすることができます。また、これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

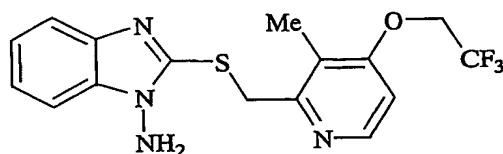
注射剤を調製する場合には、主薬に必要により pH 調節剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤とする。

実施例

次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

参考例 1

1-アミノ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成



工程 1

1, 2-(2-tert-ブチルオキシカルボニルヒドラジノ)ニトロベンゼンの合成

2-ニトロフェニルヒドラジン15gを1, 4-ジオキサン150mlに溶解し、氷冷下ジtert-ブチルジカーボネート7.8g、水50ml及び炭酸カリウム17.6gを加え30分間攪拌し、次いで室温で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製して、標記化合物19.9gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.47(9H, s), 6.37(1H, bs), 6.84-7.55(3H, m), 8.18(1H, d), 8.92(1H, s)

工程2

1-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-2-メルカプトベンズイミダゾールの合成

1, 2-(2-tert-ブチルオキシカルボニルヒドラジノ)ニトロベンゼン25gをエタノール200mlに溶解し、10%パラジウム炭素2.5gを加え、水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。この液をセライトで濾過した後、減圧濃縮した。濃縮物を、エタノール150ml、水80ml、二硫化炭素40ml及び水酸化カリウム6.8gを混合し室温で30分間攪拌して得た混合液に加え、3時間加熱還流した。反応液に酢酸を加えpH4に調整し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をイソプロピルエーテルから再結晶して、標記化合物23.5gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.53(9H, s), 7.15-7.26(5H, m), 9.72(1H, bs)

工程3

1-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-2-[4-(2, 2,

2-トリフルオロエトキシ) -3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾールの合成

1- (N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ) -2-メルカプトベンズイミダゾール 7.6 g をエタノール 700 ml に懸濁し、2-クロロメチル-3-メチル-4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリジン塩酸塩 7.8. 7 g、水酸化ナトリウム 24.0 g を加え、60°C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し乾燥して、標記化合物 117. 3 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.46 (9H, bs), 2.33 (3H, s), 4.38 (2H, q), 4.69 (2H, s), 6.63 (1H, d), 7.19-7.26 (3H, m), 7.56-7.59 (1H, m), 8.09 (1H, bs), 8.32 (1H, d)

融点 : 153-155°C

工程 4

アミノマーク [[4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾールの合成

1- (N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ) -2- [[4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾール 108. 6 g に 4 N 塩酸ジオキサン溶液 700 ml を加え、60°C で 30 分間攪拌し、次いで室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和重曹水中に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し乾燥して、標記化合物 68. 0 g を得た。

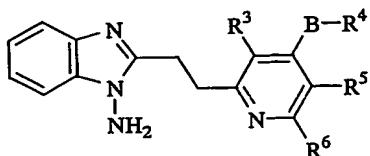
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.34 (3H, s), 4.38 (2H, q), 4.74 (2H, s), 4.76 (2H, s), 6.63 (1H, d), 7.17-7.38 (3H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 8.33 (1H, d)

融点 : 134-135°C

以下、参考例 1 の工程 3 において 2-クロロメチル-3-メチル-4- (2,

2, 2-トリフルオロエトキシ) ピリジン塩酸塩の代わりに対応するクロル化合物を用いて同様の操作を行い、次いで工程 4 の操作を行うことにより、表 1 に示す参考例 2～38 の化合物を得た。

表 1



参考例	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	B
2	CH ₃	CH ₃	H	H	0
3	H	CH ₃	CH ₃	H	0
4	H	CF ₃ CH ₂ −	CH ₃	H	0
5	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	0
6	H	CH ₃	H	CH ₃	0
7	H	CF ₃ CH ₂ −	H	CH ₃	0
8	H	CH ₃	H	H	0
9	H	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
10	CH ₃	CH ₃ CH ₂ −	H	H	0
11	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ −	H	H	0
12	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH−	H	H	0
13	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃ −	H	H	0
14	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ −	H	H	0
15	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₅ −	H	H	0
16	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₇ −	H	H	0
17	CH ₃	C ₃ F ₇ CH ₂ −	H	H	0
18	H	C ₃ F ₇ CH ₂ −	H	H	0
19	CH ₃	geranyl	H	H	0
20	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₃ −	H	H	0
21	CH ₃	HO(CH ₂) ₂ −	H	H	0
22	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ −	H	H	0
23	CH ₃ O	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ −	H	H	0
24	CH ₃	CF ₃ (CH ₂) ₃ −	H	H	0
25	CH ₃ O	CF ₃ (CH ₂) ₃ −	H	H	0
26	H	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ −	H	H	0
27	H	CF ₃ (CH ₂) ₃ −	H	H	0
28	H	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ −	CH ₃	H	0
29	H	CF ₃ (CH ₂) ₃ −	CH ₃	H	0
30	CH ₃	CF ₃ (CH ₂) ₃ −	CH ₃	H	0
31	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ −	CH ₃	H	0
32	CH ₃ O	CH ₃	H	H	0
33	CH ₃	CH ₃ CH ₂ −	H	H	S
34	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	S
35	CH ₃	(2-furyl)-CH ₂ −	H	H	S
36	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃ −	H	H	S
37	CH ₃	(morpholino)-(CH ₂) ₂ −	H	H	S
38	H	(2-furyl)-CH ₂ −	CH ₃	H	S

物理化学的データ

参考例 2

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.29 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.74 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.69 (1H, d), 7.17-7.24 (2H, m), 7.34-7.39 (1H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 8.31 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3289, 3135, 1572, 1435, 1298, 1271, 1092 ; MS (FAB, MH⁺) : 301 ; 融点 : 179-182°C

参考例 3

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.12 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.63 (2H, s), 4.66 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.18-7.37 (3H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 8.17 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3119, 1599, 1435, 1317, 1155, 1039 ; MS (FAB, MH⁺) : 301 ; 融点 : 153-155°C

参考例 4

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.17 (3H, s), 4.26 (2H, q), 4.61 (2H, s), 4.62 (2H, s), 7.06 (1H, s), 7.19-7.36 (3H, m), 7.60-7.65 (1H, m), 8.17 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3342, 1601, 1269, 1161, 1072 ; MS (FAB, MH⁺) : 301 ; 融点 : 183-184°C

参考例 5

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.73 (4H, s), 7.20-7.39 (3H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 8.20 (1H, s) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3273, 1591, 1439, 1265, 1072 ; MS (FAB, MH⁺) : 315 ; 融点 : 116-118°C

参考例 6

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.48 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.59 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.55 (1H, d), 6.88 (1H, d), 7.18-7.37 (3H, m), 7.63-7.66 (1H, m) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3191, 1601, 1441, 1338, 1153, 1059 ; MS (FAB, MH⁺) : 301 ; 融点 : 96-98°C

参考例 7

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.50 (3H, s), 4.26 (2H, q), 4.60 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.60 (1H, d), 6.96 (1H, d), 7.21-7.36 (3H, m), 7.61-7.67 (1H, m) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3323, 1603, 1435, 1290, 1170 ; MS (FAB, MH⁺) : 369 ; 融点 : 120-122°C

参考例 8

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.78 (3H, s), 4.65 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.69 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 7.18-7.36 (3H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 8.36 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3107, 1593, 1317, 1032 ; MS (FAB, MH⁺) : 287 ; 融点 : 111-112°C

参考例 9

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.30 (2H, q), 4.64 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.76 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 7.21-7.36 (3H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 8.43 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3333, 1599, 1439, 1292, 1184, 1084 ; MS (FAB, MH⁺) : 355 ; 融点 : 118-120°C

参考例 10

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (3H, t), 2.29 (3H, s), 4.07 (2H, q), 4.75 (4H, s), 6.66 (1H, d), 7.17-7.39 (3H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 8.28 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1576, 1433, 1392, 1302, 1273, 1080 ; MS (FAB, MH⁺) : 315 ; 融点 : 132-133°C

参考例 11

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.06 (3H, t), 1.81-1.88 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.96 (2H, t), 4.74 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.67 (1H, d), 7.18-7.39 (3H, m), 7.64-7.68 (1H, m), 8.29 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1585, 1489, 1385, 1298, 1269, 1084 ; MS (FAB, MH⁺) : 329 ; 融点 : 100-101°C

参考例 12

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (6H, d), 2.26 (3H, s), 4.56-4.65 (1H, m), 4.74 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.66 (1H, d), 7.19-7.39 (3H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 8.26 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1576, 1442, 1387, 1298, 1271, 1115 ; MS (FAB, MH⁺) : 329 ; 融点 : 117-119°C

参考例 13

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.99 (3H, t), 1.44-1.86 (4H, m), 2.29 (3H, s), 4.00 (2H, t), 4.74 (4H, s), 6.67 (1H, d), 7.18-7.39 (3H, m), 7.63-7.69 (1H, m), 8.28 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1576, 1460, 1435, 1296, 1278, 1086 ; MS (FAB, MH⁺) : 343 ; 融点 : 10

2-103°C

参考例 1 4

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.04 (6H, d), 2.06-2.18 (1H, m), 2.30 (3H, s), 3.76 (2H, d), 4.74 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.65 (1H, d), 7.18-7.38 (3H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 8.28 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1580, 1437, 1385, 1298, 1271, 1091 ; MS (FAB, MH⁺) : 343 ; 融点 : 114-116°C

参考例 1 5

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.91 (3H, t), 1.31-1.47 (6H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.99 (2H, t), 4.74 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.67 (1H, d), 7.18-7.39 (3H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 8.28 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1578, 1433, 1381, 1294, 1273, 1086 ; MS (FAB, MH⁺) : 371 ; 融点 : 98-100°C

参考例 1 6

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.89 (3H, t), 1.26-1.47 (10H, m), 1.76-1.87 (2H, m), 2.29 (3H, s), 3.99 (2H, t), 4.74 (2H, s), 4.75 (2H, s), 6.67 (1H, d), 7.18-7.39 (3H, m), 7.64-7.68 (1H, m), 8.28 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1578, 1464, 1433, 1311, 1275, 1088 ; MS (FAB, MH⁺) : 399 ; 融点 : 97-98°C

参考例 1 7

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25 (3H, s), 4.88 (2H, s), 5.01 (2H, t), 6.01 (2H, s), 7.10-7.21 (3H, m), 7.38 (1H, d), 7.51 (1H, d), 8.33 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3341, 1578, 1298 ; MS (FAB, MH⁺) : 469 ; 融点 : 120-121°C

参考例 1 8

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.37-4.47 (2H, m), 4.66 (4H, s), 6.75 (1H, dd), 7.19-7.36 (4H, m), 7.59-7.65 (1H, m), 8.43 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3325, 1574, 1439, 1306, 1238, 1120 ; MS (FAB, MH⁺) : 455 ; 融点 : 92-93°C

参考例 1 9

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.61 (3H, t), 1.67 (3H, s), 1.73 (3H, s), 2.06-2.12 (4H, m),

2.29(3H, s), 4.59(2H, d), 4.74(2H, s), 4.75(2H, s), 5.06-5.08(1H, m), 5.44(1H, dd),
6.67(1H, d), 7.18-7.39(3H, m), 7.63-7.67(1H, m), 8.28(1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹)
: 1579, 1444, 1396, 1298, 1273, 1088 ; MS (FAB, MH⁺) : 423 ; 融点 : 84-85°C

参考例 2 0

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.03-2.13(2H, m), 2.29(3H, s), 3.36(3H, s), 3.56(2H, t),
4.10(2H, t), 4.75(4H, s), 6.70(1H, d), 7.20-7.39(3H, m), 7.64-7.67(1H, m), 8.29(1H,
d) ; MS (FAB, MH⁺) : 358

参考例 2 1

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.26(3H, s), 3.70-3.80(2H, m), 4.09(2H, t), 4.65(2H,
s), 4.82-4.92(1H, m), 5.98(2H, s), 6.97(1H, d), 7.12-7.19(2H, m), 7.36-7.52(2H, m),
8.25(1H, d)

参考例 2 2

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.31(3H, s), 3.97(2H, q), 4.01-4.05(1H, m), 4.17-4.20(1H,
2H, m), 4.74(2H, s), 4.76(2H, s), 6.68(1H, d), 7.21-7.36(3H, m), 7.64-7.67(1H, m), 8.31(1H, d) ; MS (EI, M⁺) : 428

光学活性体 : (+) 体の [α] D=+82 (c=0.33, CHCl₃) ; (-) 体の [α] D=-77
(c=0.32, CHCl₃)

参考例 2 3

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.94(2H, q), 3.95(3H, s), 4.02-4.05(2H, m), 4.21-4.24(2H, m), 4.76(2H, s), 4.77(2H, s), 6.76(1H, d), 7.20-7.36(3H, m), 7.64-7.70(1H, m), 8.19(1H, d) ; MS (EI, M⁺) : 444

光学活性体 : (+) 体の [α] D=+55 (c=0.27, CHCl₃) ; (-) 体の [α] D=-56
(c=0.26, CHCl₃)

参考例 2 4

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.09-2.38(4H, m), 2.30(3H, s), 4.06(2H, t), 4.74(2H, s),
4.76(2H, s), 6.65(1H, d), 7.21-7.39(3H, m), 7.64-7.67(1H, m), 8.30(1H, d)

参考例 2 5

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.09-2.39 (4H, m), 3.91 (3H, s), 4.11 (2H, t), 4.76 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.74 (1H, d), 7.18-7.39 (3H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 8.19 (1H, d) ; MS (EI, M⁺) : 428

光学活性体：（+）体の [α] D=+60 (c=0.29, CHCl₃) ; （-）体の [α] D=-63 (c=0.31, CHCl₃)

参考例 2 6

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.89 (2H, q), 3.92-3.96 (2H, m), 4.10-4.13 (2H, m), 4.65 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.71 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 7.21-7.37 (3H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 8.38 (1H, d)

参考例 2 7

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.01-2.32 (4H, m), 3.98 (2H, t), 4.64 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.68 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 7.22-7.36 (3H, m), 7.63-7.67 (1H, m), 8.37 (1H, d)

参考例 2 8

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.14 (3H, s), 3.89 (2H, q), 3.92-3.96 (2H, m), 4.07-4.09 (2H, m), 4.61 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.00 (1H, s), 7.21-7.38 (3H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 8.20 (1H, s)

参考例 2 9

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.99-2.25 (4H, m), 2.12 (3H, s), 3.96 (2H, t), 4.61 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.21-7.38 (3H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 8.20 (1H, s)

参考例 3 0

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.01-2.45 (4H, m), 2.22 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.83 (2H, t), 4.72 (2H, s), 4.73 (2H, s), 7.21-7.35 (3H, m), 7.62-7.64 (1H, m), 8.21 (1H, s)

参考例 3 1

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.24 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.91-4.01 (6H, m), 4.72 (2H, s), 4.73 (2H, s), 7.20-7.35 (3H, m), 7.62-7.65 (1H, m), 8.21 (1H, s)

参考例 3 2

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, t), 2.39 (3H, s), 2.98 (2H, q), 4.74 (2H, bs), 4.79 (2H, s), 6.99 (1H, d), 7.19-7.67 (4H, m), 8.25 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1566, 1439, 1275 ; MS (EI, M⁺) : 330 ; 融点 : 92-96°C

参考例 3 3

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.49 (3H, s), 3.56 (2H, q), 4.71 (2H, s), 4.81 (2H, s), 7.11 (1H, d), 7.21-7.38 (3H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 8.33 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3350, 1620, 1309, 1271, 1180, 1080 ; MS (FAB, M⁺) : 385 ; 融点 : 138-139°C

参考例 3 4

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.40 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.26-6.33 (2H, m), 7.09 (1H, d), 7.19-7.38 (4H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 8.27 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3649, 1560, 1435, 1269, 1008 ; MS (EI, M⁺) : 382 ; 融点 : 143-146°C

参考例 3 5

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.97 (3H, t), 1.48-1.75 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.94 (2H, t), 4.72 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.98 (1H, d), 7.19-7.38 (3H, m), 7.64-7.67 (1H, m), 8.26 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1560, 1430, 1340, 1271 ; MS (EI, M⁺) : 358 ; 融点 : 134-135°C

参考例 3 6

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.41 (3H, s), 2.50-2.54 (4H, m), 2.67-2.73 (2H, m), 3.07-3.12 (2H, m), 3.72-3.75 (4H, m), 4.73 (2H, s), 4.79 (2H, s), 7.01 (1H, d), 7.19-7.39 (3H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 8.27 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3339, 1560, 1437, 1273, 1109 ; MS (EI, M⁺) : 415 ; 融点 : 92-93°C

参考例 3 7

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.19 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.62 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.23-6.28 (2H, m), 7.17-7.24 (2H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.61-7.66 (1H, m),

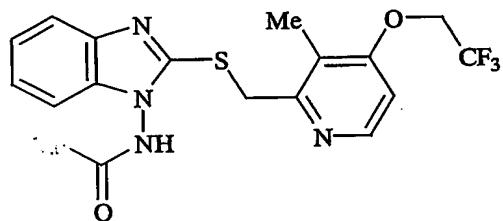
8.18(1H, s) ; I R (KBr, cm^{-1}) : 3330, 1575, 1432, 1270, 1090 ; M S (FAB, MH^+) : 383 ; 融点 : 129-132°C

参考例 3 8

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.90(6H, s), 4.76(2H, s), 4.80(2H, s), 6.77(1H, d), 7.17-7.38(3H, m), 7.63-7.67(1H, m), 8.19(1H, d) ; I R (KBr, cm^{-1}) : 1583, 1439, 1304, 1271, 1064, 1003 ; M S (FAB, MH^+) : 317 ; 融点 : 147-148°C

参考例 3 9

1-(N-アセチルアミノ)-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成



1-アミノ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール 1. 5 g を塩化メチレン 30 ml に溶解し、無水酢酸 1. 6 g 及びピリジン 322 mg を加え、12 時間加熱還流した。反応液に飽和重曹水を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲルNH-DM1020（富士シリシア社製）、クロロホルム：メタノール = 30 : 1）で精製し、次いでヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、標記化合物 1. 6 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.12(3H, s), 2.26(3H, s), 4.73(2H, s), 4.90(2H, q), 4.94(1H, d), 7.10(1H, d), 7.18-7.25(3H, m), 7.57-7.59(1H, m), 8.31(1H, d), 11.33(1H, s)

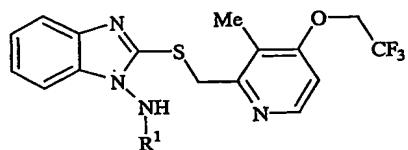
I R (KBr, cm⁻¹) : 3235, 1674, 1570, 1446, 1157

M S (EI, M⁺) : 410

融点 : 172-173°C

以下、参考例 3 9において無水酢酸の代わりに対応する酸無水物を用いて同様の操作を行い、表 2 に示す参考例 4 0 及び 4 1 の化合物を得た。

表 2



参考例	R ¹
40	(CH ₃) ₃ CCO-
41	OHC-

物理化学的データ

参考例 4 0

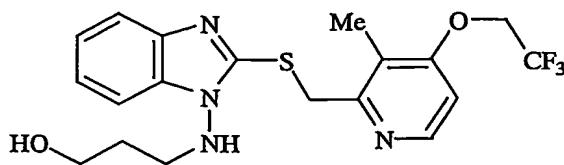
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (9H, s), 2.32 (3H, s), 4.36 (2H, q), 4.74 (2H, s), 6.54 (1H, d), 7.08-7.23 (3H, m), 7.63-7.66 (1H, m), 8.28 (1H, d), 9.02 (1H, s) ; I R (KBr, cm⁻¹) : 1691, 1581, 1271, 1165 ; M S (EI, M⁺) : 452 ; 融点 : 200-201°C

参考例 4 1

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25 (3H, s), 4.74 (2H, s), 4.90 (2H, q), 7.09 (1H, d), 7.20-7.28 (3H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 8.31 (1H, d), 8.48 (1H, s), 11.51 (1H, s) ; I R (KBr, cm⁻¹) : 1709, 1581, 1452, 1257, 1161 ; M S (FAB, MH⁺) : 397 ; 融点 : 200-201°C

参考例 4 2

1 - [N - (3 - ヒドロキシプロピル) アミノ] - 2 - [[4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル] メチルチオ] ベンズイミダゾールの合成



製造法A

1-アミノ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール1.5gをメタノール15mlに溶解し、マロニルアルデヒドビスジメチルアセタール6.68g、濃塩酸0.5ml及び水3mlを加え、室温で12時間攪拌した。次いでこの液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム924mgを加え、同温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲルNH-DM1020（富士シリシア社製）、クロロホルム：メタノール=50:1）で精製して、標記化合物5.9mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80–1.84 (2H, m), 3.36 (3H, s), 2.42–2.65 (1H, bs), 3.36 (2H, q), 3.82–3.86 (2H, m), 4.38 (2H, q), 4.77 (2H, s), 5.25 (1H, t), 6.65 (1H, d), 7.15–7.25 (2H, m), 7.30–7.40 (1H, m), 7.62–7.72 (1H, m), 8.35 (1H, d)

I R (KBr, cm^{-1}) : 3241, 3065, 2930, 2901, 1586, 1476, 1456, 1435, 1311, 1287, 1271, 1163, 1119, 1082, 976, 963, 747

MS (FAB, MH^+) : 427

融点：113-114℃

製造法 B

工程 B 1

3-ベンゾイルオキシ-1-プロモプロパンの合成

3-プロモプロパノール34.6gを1,2-ジクロロエタン300mlに溶解し、ピリジン19.7g及び4-ジメチルアミノピリジン3.0gを加え、次いで氷冷下でベンゾイルクロリド35.0gを滴下し、60℃で2時間攪拌した。

反応液を氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を1N塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲルNH-DM1020（富士シリシア社製）、ヘキサン：酢酸エチル=20:1）で精製して、標記化合物43.0gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.29-2.38 (2H, m), 3.51-3.60 (2H, m), 4.48 (2H, t), 7.42-7.60 (3H, m), 8.02-8.06 (2H, m)

工程B 2

1-[N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-(3-ベンゾイルオキシプロピル)アミノ]-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成

1-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール (1.0g) を、N-ジメチルホルムアミド10mLに溶解し、氷冷下で60%水素化ナトリウム80mgを加え、室温で30分間攪拌した。次いで工程1で得た3-ベンゾイルオキシ-1-プロモプロパン520mgを加え、50°Cで1時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=1:1) で精製して、標記化合物940mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23-1.28 (9H, bs), 2.06-2.12 (2H, m), 2.30 (3H, s), 3.92-4.05 (2H, m), 4.35-4.39 (2H, m), 4.38 (2H, q), 4.83 (2H, s), 6.70 (1H, d), 7.20-7.71 (7H, m), 7.70-8.00 (2H, m), 8.29 (1H, d)

工程B 3

1-[N-(3-ヒドロキシプロピル)アミノ]-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズ

イミダゾールの合成

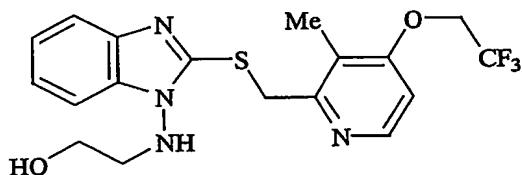
1 - [N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-(3-ベンゾイルオキシプロピル)アミノ] - 2 - [[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール 930mgをメタノール 10mlに溶解し、氷冷下で濃塩酸 3ml及び水 3mlを加え、60℃で1時間攪拌した。この液を飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、残留物をメタノール 5mlに溶解し、これに水酸化ナトリウム 160mg及び水 5mlを加え、60℃で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をイソプロピルエーテルで結晶化させ、濾取し乾燥して、標記化合物 450mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80-1.84 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.42-2.65 (1H, bs), 3.36 (2H, s), 3.82-3.86 (2H, m), 4.38 (2H, q), 4.77 (2H, s), 5.25 (1H, t), 6.65 (1H, d), 7.15-7.30 (2H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.62-7.72 (1H, m), 8.35 (1H, d)

融点：113-114℃

参考例 4 3

1 - [N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ] - 2 - [[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成



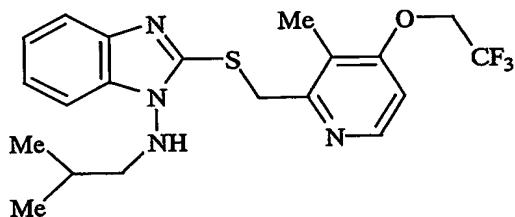
1-アミノ-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール 1.0gをメタノール 10mlに溶解し、グリコアルデヒドダイマー 650mg及び濃塩酸 0.6mlを加え、室温で3時間攪拌した。次いでこの液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム 616

mgを加え、同温で1時間搅拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を饱和食塩水で洗净した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲルNH-DM1020（富士シリシア社製）、クロロホルム：メタノール=20:1）で精製して、標記化合物640mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.36 (3H, s), 2.74 (1H, t), 3.37-3.42 (2H, m), 3.64-3.70 (2H, m), 4.40 (2H, q), 4.79 (2H, s), 5.18 (1H, t), 6.65 (1H, d), 7.21-7.69 (4H, m), 8.35 (1H, d)

参考例44

1-[N-(2-メチルプロピル)アミノ]-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオベンズイミダゾールの合成



1-アミノ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオベンズイミダゾール5.0gをメタノール30mlに溶解し、イソブチルアルデヒド1.95g及び濃塩酸0.1mlを加え、50℃で1時間搅拌した。次いでこの液を冰冷し、水素化ホウ素ナトリウム1.54gを加え、同温で1時間搅拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を饱和重曹水、饱和食塩水で順次洗净した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2:1）で精製して、標記化合物4.7gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.03 (6H, d), 1.78-1.88 (1H, m), 2.35 (3H, s), 3.01 (2H, t), 4.40 (2H, q), 4.75-4.78 (1H, m), 4.79 (2H, s), 6.65 (1H, d), 7.19-7.36 (3H, m), 7.65-7.

69 (1H, m), 8.37 (1H, d)

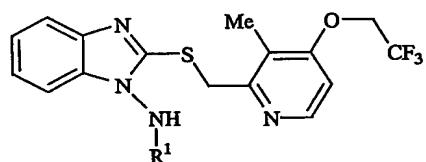
I R (KBr, cm^{-1}) : 3213, 1579, 1425, 1304, 1267, 1165, 1109

M S (EI, M^+) : 424

融点 : 82-83°C

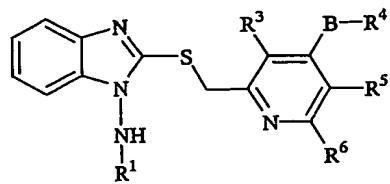
以下、参考例 42 ~ 44 を適宜選択して操作を行い、表 3 及び表 4 に示す参考例 45 ~ 70 の化合物を得た。

表 3



参考例	R^1
45	CH_3
46	CH_3CH_2-
47	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2-$
48	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$
49	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$
50	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5-$
51	CF_3CH_2-
52	C_6H_5-
53	$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_2-$
54	$\text{CH}_3\text{OCOCH}_2-$
55	$(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2-$
56	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$
57	$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2-$
58	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$
59	$(\text{p-OH})\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$
60	$\text{HO}(\text{CH}_2)_4-$
61	$\text{HO}(\text{CH}_2)_5-$
62	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$

表4



参考例	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	B
63	HO(CH ₂) ₃ −	CH ₃ O	CH ₃ O	H	H	0
64	HO(CH ₂) ₃ −	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₃ −	H	H	0
65	HO(CH ₂) ₃ −	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₂ −	H	H	0
66	HO(CH ₂) ₃ −	CH ₃ O	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
67	HO(CH ₂) ₃ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ −	H	H	0
68	HO(CH ₂) ₃ −	CH ₃ O	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ −	H	H	0
69	HO(CH ₂) ₃ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₃ −	H	H	0
70	CH ₃ CH(OH)CH ₂	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₃ −	H	H	0

物理化学的データ

参考例4 5

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.35 (3H, s), 2.95 (3H, d), 4.39 (2H, q), 4.79 (2H, s), 4.82 (1H, q), 6.65 (1H, d), 7.19-7.23 (3H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 8.37 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3221, 1578, 1475, 1259, 1161 ; MS (FAB, MH⁺) : 383 ; 融点 : 113-114°C

参考例4 6

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.01 (3H, t), 2.26 (3H, s), 3.05-3.15 (2H, m), 4.68 (2H, s), 4.89 (2H, q), 6.72 (1H, t), 7.09 (1H, d), 7.13-7.56 (4H, m), 8.31 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3400, 3212, 1586 ; MS (EI, M⁺) : 396

参考例4 7

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.98 (3H, t), 1.51-1.65 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.14-3.21 (2H, m), 4.40 (2H, q), 4.79 (2H, s), 4.82 (1H, t), 6.65 (1H, d), 7.18-7.36 (3H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 8.37 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3206, 1578, 1458, 1309, 1271, 1159, 980 ; MS (EI, M⁺) : 410 ; 融点 : 112-113°C

参考例 4 8

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.10 (6H, d), 2.35 (3H, s), 3.68-3.73 (1H, m), 4.39 (2H, q), 4.76-4.79 (1H, m), 4.79 (2H, s), 6.65 (1H, d), 7.17-7.35 (3H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 8.37 (1H, d); IR (KBr, cm⁻¹) : 3225, 1581, 1427, 1257, 1163; MS (EI, M⁺) : 410; 融点 : 131-133°C

参考例 4 9

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.92 (3H, t), 1.35-1.59 (4H, m), 2.35 (3H, s), 3.17-3.24 (2H, m), 4.39 (2H, q), 4.79 (2H, s), 4.80 (1H, t), 6.65 (1H, d), 7.18-7.35 (3H, m), 7.64-7.71 (1H, m), 8.37 (1H, d); IR (KBr, cm⁻¹) : 3242, 1587, 1437, 1313, 1263, 1169, 1113; MS (EI, M⁺) : 424; 融点 : 83-84°C

参考例 5 0

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.87 (3H, t), 1.27-1.58 (8H, m), 2.35 (3H, s), 3.19 (2H, q), 4.39 (2H, t), 4.79 (2H, s), 4.80 (1H, t), 6.65 (1H, d), 7.19-7.35 (3H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 8.37 (1H, d); IR (KBr, cm⁻¹) : 3192, 1581, 1360, 1272, 1165; MS (EI, M⁺) : 452; 融点 : 72-73°C

参考例 5 1

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.33 (3H, s), 3.72-3.83 (2H, m), 4.39 (2H, q), 4.72 (2H, s), 5.83 (1H, bs), 6.65 (1H, d), 7.20-7.68 (4H, m), 8.34 (1H, d); MS (EI, M⁺) : 450

参考例 5 2

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25 (3H, s), 4.75 (2H, s), 4.88 (2H, q), 6.47 (2H, d), 6.84 (1H, t), 7.07-7.21 (6H, m), 7.62 (1H, d), 8.27 (1H, d), 9.45 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹) : 3167, 1603, 1583; MS (EI, M⁺) : 444; 融点 : 184-186°C

参考例 5 3

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.36 (3H, s), 3.32-3.38 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.54-3.58 (2H, m), 4.39 (2H, q), 4.79 (2H, s), 5.18 (1H, t), 6.65 (1H, d), 7.18-7.40 (3H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 8.37 (1H, d)

参考例 5 4

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.35 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.95 (2H, d), 4.39 (2H, q), 4.77 (2H, s), 5.11 (1H, d), 6.66 (1H, d), 7.21-7.41 (3H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 8.37 (1H, d) ; I R (KBr, cm⁻¹) : 3244, 1747, 1587, 1439, 1269, 1163, 1115 ; MS (FAB, MH⁺) : 441 ; 融点 : 154-156°C

参考例 5 5

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.30 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.52-2.56 (2H, m), 3.18-3.24 (2H, m), 4.39 (2H, q), 4.79 (2H, s), 5.30 (1H, t), 6.65 (1H, d), 7.20-7.37 (3H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 8.37 (1H, d)

参考例 5 6

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.33 (3H, s), 4.30 (2H, d), 4.39 (2H, q), 4.77 (2H, s), 5.08 (1H, t), 6.65 (1H, d), 7.19-7.42 (8H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 8.35 (1H, d)

参考例 5 7

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.33 (3H, s), 2.90 (2H, t), 3.46 (2H, q), 4.39 (2H, s), 4.78 (2H, s), 4.85 (1H, t), 6.65 (1H, d), 7.12-7.37 (8H, m), 7.64-7.68 (1H, m), 8.36 (1H, d)

参考例 5 8

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.35 (3H, s), 3.31-3.47 (3H, m), 4.38 (2H, q), 4.79 (2H, s), 4.80-4.85 (1H, m), 5.34 (1H, t), 6.62 (1H, d), 7.20-7.37 (8H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 8.30 (1H, d)

参考例 5 9

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25 (3H, s), 4.06 (2H, d), 4.64 (2H, s), 4.89 (2H, q), 6.66-6.69 (2H, m), 6.94 (1H, t), 7.08-7.15 (5H, m), 7.43-7.54 (2H, m), 8.32 (1H, d), 9.31 (1H, s)

参考例 6 0

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.62-1.90 (5H, m), 2.35 (3H, s), 3.22-3.29 (2H, m), 3.65-3.67 (2H, m), 4.40 (2H, q), 4.77 (2H, s), 4.97 (1H, t), 6.65 (1H, d), 7.19-7.36 (3H, m), 7.

65-7. 69 (1H, m), 8. 36 (1H, d)

参考例 6 1

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.45-1.70 (7H, m), 2.36 (3H, s), 3.20-3.27 (2H, m), 3.60-3.66 (2H, m), 4.40 (2H, q), 4.78 (2H, s), 4.85 (1H, t), 6.66 (1H, d), 7.20-7.35 (3H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 8.36 (1H, d)

参考例 6 2

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (3H, d), 2.35 (3H, s), 2.91 (1H, d), 3.03 (1H, dq), 3.33 (1H, dq), 3.82-3.96 (1H, m), 4.40 (2H, q), 4.79 (2H, s), 5.22 (1H, t), 6.65 (1H, d), 7.18-7.30 (2H, m), 7.32-7.40 (1H, m), 7.63-7.71 (1H, m), 8.35 (1H, d); IR (KBr, cm⁻¹) : 3247, 3050, 2965, 2926, 1592, 1576, 1474, 1456, 1424, 1308, 1275, 1254, 1177, 1121, 974, 789; MS (FAB, MH⁺) : 427; 融点 : 143-144°C

参考例 6 3

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.79-1.83 (2H, m), 2.50-2.58 (1H, m), 3.34-3.36 (2H, m), 3.90-3.92 (2H, m), 3.91 (6H, s), 4.76 (2H, s), 5.34 (1H, t), 6.73 (1H, t), 7.19-7.37 (3H, m), 7.65-7.67 (1H, m), 8.22 (1H, d)

参考例 6 4

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80-1.84 (2H, m), 2.06-2.11 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.55-2.60 (1H, m), 3.33-3.41 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.54-3.59 (2H, m), 3.87-3.88 (2H, m), 4.08-4.13 (2H, m), 4.73 (2H, s), 5.31 (1H, t), 6.70 (1H, d), 7.20-7.38 (3H, m), 7.66-7.67 (1H, m), 8.29 (1H, d)

参考例 6 5

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.79-1.83 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.71-2.80 (1H, m), 3.34-3.36 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.77-3.90 (4H, m), 4.15-4.17 (2H, m), 4.73 (2H, s), 5.31 (1H, t), 6.69 (1H, d), 7.19-7.36 (3H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 8.29 (1H, d)

参考例 6 6

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78-1.83 (2H, m), 2.42 (1H, t), 3.32-3.38 (2H, m), 3.86-

3.90 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.43 (2H, q), 4.78 (2H, s), 5.26 (1H, t), 6.75 (1H, d), 7.19-7.37 (3H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 8.23 (1H, d)

参考例 6 7

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80-1.84 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.35-2.40 (1H, m), 3.35-3.38 (2H, m), 3.89-4.05 (4H, m), 3.96 (2H, q), 4.17-4.21 (2H, m), 4.74 (2H, s), 5.27 (1H, t), 6.69 (1H, d), 7.21-7.38 (3H, m), 7.60-7.68 (1H, m), 8.31 (1H, d)

参考例 6 8

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78-1.83 (2H, m), 2.49 (1H, t), 3.34-3.36 (2H, m), 3.88-4.06 (6H, m), 3.97 (3H, s), 4.21-4.25 (2H, m), 4.76 (2H, s), 5.32 (1H, t), 6.77 (1H, d), 7.19-7.35 (3H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 8.19 (1H, d)

参考例 6 9

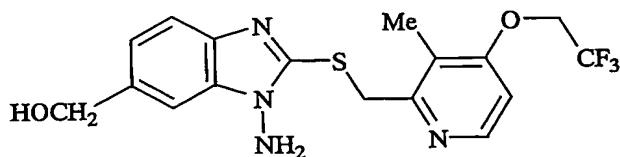
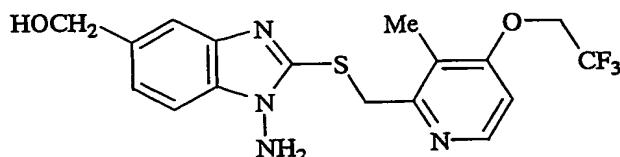
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80-1.84 (2H, m), 2.10-2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.50-2.57 (1H, m), 3.35-3.40 (2H, m), 3.78-3.81 (6H, m), 4.10-4.14 (2H, m), 4.73 (2H, s), 5.30 (1H, t), 6.70 (1H, d), 7.20-7.38 (3H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 8.30 (1H, d)

参考例 7 0

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (3H, d), 2.04-2.13 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.91 (1H, d), 3.02 (1H, dq), 3.33 (1H, dq), 3.36 (3H, s), 3.54-3.59 (2H, m), 3.82-3.96 (1H, m), 4.08-4.14 (2H, m), 4.76 (2H, s), 5.25 (1H, t), 6.70 (1H, d), 7.21-7.26 (2H, m), 7.35-7.38 (1H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 8.29 (1H, d)

参考例 7 1

1-アミノ-5-ヒドロキシメチル-2-[4-(2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール及び1-アミノ-6-ヒドロキシメチル-2-[4-(2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成



工程 1

5-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンズイミダゾールの合成

水素化リチウムアルミニウム 2. 1 g を無水テトラヒドロフラン 100 ml に懸濁し、アルゴン雰囲気下、10 °C で 2-メルカプト-5-メトキシカルボニルベンズイミダゾール 4. 8 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え 10 分間攪拌した後、セライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣に 1 N 塩酸を加えて pH 4 とし、析出した結晶を濾取し乾燥することにより、標記化合物 2. 8 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.52 (1H, t), 4.64 (2H, d), 7.11 (2H, s), 7.22 (1H, s), 7.53 (1H, s), 12.20 (1H, bs)

工程 2

5-ヒドロキシメチル-2-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]-1H-ベンズイミダゾールの合成

5-ヒドロキシメチル-2-メルカプトベンズイミダゾール 2. 8 g をメタノール 40 ml に懸濁し、2-クロロメチル-3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン塩酸塩 4. 3 g、水酸化ナトリウム 1. 4 g を加え、50 °C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し乾燥して、

標記化合物 5. 8 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.33 (3H, s), 3.82-4.10 (1H, m), 4.48 (2H, q), 4.58 (2H, s), 4.74 (2H, d), 6.78 (1H, d), 7.20-7.60 (3H, m), 8.39 (1H, d), 12.45 (1H, bs)

融点 : 153-155°C

工程 3

1- (N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ) -5-ヒドロキシメチル-2- [[4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾール及び1- (N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ) -6-ヒドロキシメチル-2- [[4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾールの合成

5-ヒドロキシメチル-2- [[4- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) -3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] -1H-ベンズイミダゾール 4 g を N, N-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解し、氷冷下で炭酸カリウム 2.8 g 及び公知の方法 (J. Org. Chem., 1993, 58, 4791, Tetrahedron Lett., 1995, 36, 1439) で得た N-tert-ブトキシカルボニル-3- (4-シアノフェニル) オキサジリジン 2.2 g を加え、同温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル NH-DM1020 (富士シリシア社製) 、ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、標記化合物 5. 8 g (5-ヒドロキシメチル体 : 6-ヒドロキシメチル体 = 1 : 1 の混合物) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, bs), 2.33 (3H, s), 2.34-2.60 (1H, m), 4.39 (2H, q), 4.65 (1H, bs), 4.69 (2H, s), 4.77 (1H, bs), 6.65 (1H, d), 7.13-7.53 (3H, m), 8.32 (1H, d), 8.50 (1H, bs)

工程 4

1-アミノ-5-ヒドロキシメチル-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾール及び1-アミノ-6-ヒドロキシメチル-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾールの合成

工程3で得た1-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-5-ヒドロキシメチル-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾール及び1-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-6-ヒドロキシメチル-2-[[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾールの混合物3.5gをエタノール12ml及びジオキサン12mlの混合溶媒に溶解し、4N塩酸-ジオキサン溶液24mlを加え、50℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲルNH-DM1020（富士シリシア社製）、クロロホルム：メタノール=10:1）で精製し、次いでヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、標記化合物1.92g（5-ヒドロキシメチル体：6-ヒドロキシメチル体=1:1の混合物）を得た。

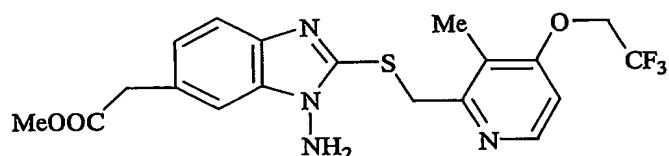
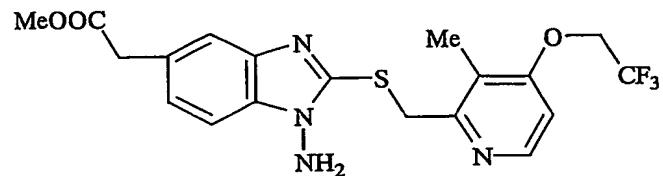
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.27 (3H, s), 4.56 (1H, d), 4.60 (1H, d), 4.67 (2H, s), 4.90 (2H, q), 5.10 (0.5H, t), 5.20 (0.5H, t), 5.98 (2H, s), 7.06-7.45 (3H, m), 7.09 (1H, d), 8.31 (1H, d)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3300, 1578, 1439, 1309, 1255, 1170, 1109, 1018

MS (EI, M⁺) : 398

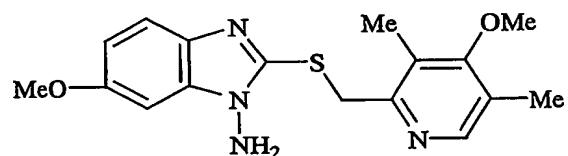
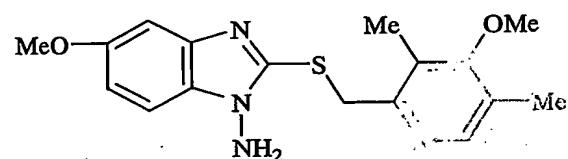
以下、適宜原料を選択し、参考例7-1に準じて操作を行い、以下の化合物を得た。

参考例 7.2



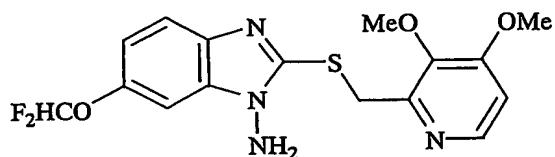
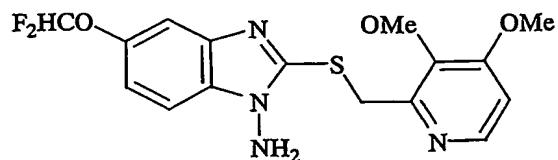
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.35 (3H, s), 3.65 (1.5H, s), 3.67 (1.5H, s), 3.74 (1H, s), 3.77 (1H, s), 4.39 (2H, q), 4.72 (2H, s), 4.79 (2H, s), 6.65 (1H, d), 7.10-7.32 (2H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 8.34 (1H, d)

参考例 7.3



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.21 (3H, s), 2.29 (1.5H, s), 2.30 (1.5H, s), 3.73 (1.5H, s), 3.74 (1.5H, s), 3.77 (1.5H, s), 3.79 (1.5H, s), 4.59 (1H, s), 4.62 (1H, s), 5.91 (1H, s), 5.93 (1H, s), 6.72-6.93 (1.5H, m), 7.07-7.40 (1.5H, m), 8.18 (1H, s)

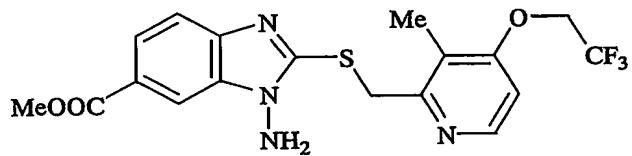
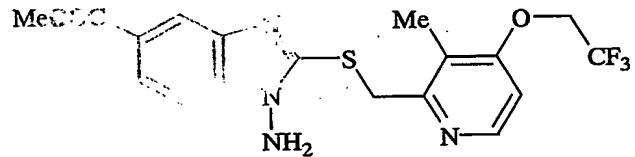
参考例 7 4



¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.91 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.73 (1H, s), 4.75 (1H, s), 4.79 (1H, s), 4.82 (1H, s), 6.49 (0.5H, t), 6.52 (0.5H, t), 6.79 (1H, d), 6.99 (0.5H, dd), 7.04 (0.5H, dd), 7.18 (0.5H, d), 7.33 (0.5H, d), 7.42 (0.5H, d), 7.58 (0.5H, d), 8.19 (1H, d)

)

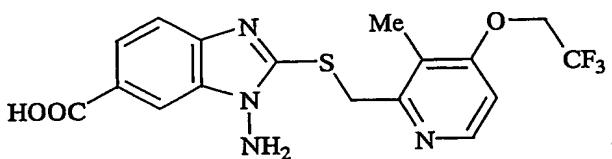
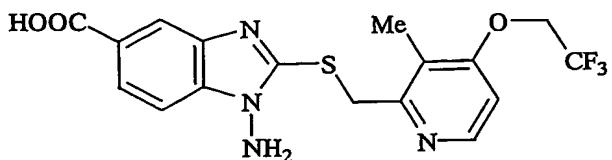
参考例 7 5



¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.37 (3H, s), 3.94 (1.5H, s), 3.95 (1.5H, s), 4.40 (2H, q), 4.75 (1H, s), 4.76 (1H, s), 4.79 (1H, s), 4.81 (1H, s), 6.66 (1H, d), 7.39 (0.5H, d), 7.64 (0.5H, d), 7.93–8.00 (1H, m), 8.09 (0.5H, d), 8.34–8.37 (1.5H, m)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3352, 1707, 1579, 1429, 1304, 1170, 1111, 983

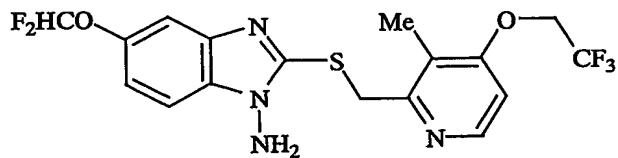
参考例 7 6



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.28 (3H, s), 4.71 (2H, s), 4.90 (2H, q), 6.13 (1H, s), 6.15 (1H, s), 7.10 (1H, d), 7.43 (0.5H, d), 7.55 (0.5H, d), 7.77 (0.5H, dd), 7.82 (0.5H, dd), 8.03 (0.5H, d), 8.06 (0.5H, d), 8.32 (1H, d), 12.70 (1H, bs)
 IR (KBr, cm⁻¹) : 3300, 1684, 1581, 1431, 1257, 1169, 1113, 974

参考例 7 7

1-アミノ-5-ジフルオロメトキシ-2-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成



工程 1

5-ジフルオロメトキシ-2-ヒドラジノニトロベンゼンの合成

2-アミノ-5-フルオロメトキシニトロベンゼン 2. 9 g を濃塩酸 30 ml に懸濁し、-5℃で亜硝酸ナトリウム 1. 03 g を水 30 ml に溶解した水溶液を滴下し、同温で 1 時間攪拌し、次いで二塩化すず二水和物 6. 6 g を濃塩酸 18 ml に溶解した溶液を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液を冰水に注ぎ分液し、水層をクロロホルムで洗浄し、炭酸ナトリウムで中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、

溶媒を減圧留去して、標記化合物 1. 6 g を得た。

工程 2

2-(2-アセチルヒドラジノ)-5-ジフルオロメトキシニトロベンゼンの合成

5-ジフルオロメトキシ-2-ヒドラジノニトロベンゼン 1. 6 g をクロロホルム 1.5 ml に溶解し、無水酢酸 5 ml 及びピリジン 0.1 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル NH-DM1020 (富士シリシア社製)、酢酸エチル) で精製して、標記化合物 1. 3 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.32 (3H, s), 7.14 (1H, d), 7.19 (1H, t), 7.48 (1H, dd), 7.87 (1H, d), 9.22 (1H, s), 10.14 (1H, s)

工程 3

1-アセチルアミノ-5-ジフルオロメトキシ-2-メルカプトベンズイミダゾールの合成

2-(2-アセチルヒドラジノ)-5-ジフルオロメトキシニトロベンゼン 1.6 g をテトラヒドロフラン 2.0 ml に溶解し、10% パラジウム炭素 160 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 2.5 時間攪拌した。この液をセライトで濾過した後、減圧濃縮した。濃縮物を、エタノール 1.0 ml、水 1.0 ml、二硫化炭素 5 ml 及び水酸化カリウム 4.44 mg を混合し室温で 30 分間攪拌して得た混合液に加え、3 時間加熱還流した。反応液に 1 N 塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をイソプロピルエーテルとヘキサンの混合溶媒から再結晶して、標記化合物 1. 6 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.30 (3H, s), 6.99-7.16 (3H, m), 7.20 (1H, t), 11.19 (1H,

s), 13.10 (1H, s)

工程 4

1-アミノ-5-ジフルオロメトキシ-2-メルカプトベンズイミダゾール1 塩酸塩の合成

1-アセチルアミノ-5-ジフルオロメトキシ-2-メルカプトベンズイミダゾール1. 53 g をエタノール 20 ml に溶解し、濃塩酸 4 ml 及び水 20 ml を加え、4 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、エタノールで共沸し、得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し乾燥して、標記化合物 1. 06 g を得た。

工程 5

1-アミノ-5-ジフルオロメトキシ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾールの合成

1-アミノ-5-ジフルオロメトキシ-2-メルカプトベンズイミダゾール1
塩酸塩 800 mg をエタノールに懸濁し、水酸化ナトリウム 418 mg を加え、50 °C で 5 分間攪拌し、次いで 2-クロロメチル-3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン塩酸塩 995 mg を加え、同温で 1. 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (シリカゲル NH-DM1020 (富士シリシア社製)、クロロホルム : メタノール = 10 : 1) で精製し、次いで n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して、標記化合物 1. 26 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.27 (3H, s), 4.68 (2H, s), 4.90 (2H, q), 6.60 (2H, s), 7.02 (1H, dd), 7.09 (1H, d), 7.15 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.37 (1H, d), 8.32 (1H, d)

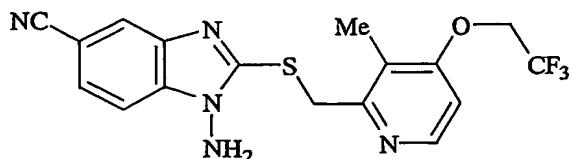
IR (KBr, cm⁻¹) : 1578, 1402, 1379, 1259, 1184, 1113, 1047

MS (FAB, MH⁺) : 435

融点 : 179-180°C

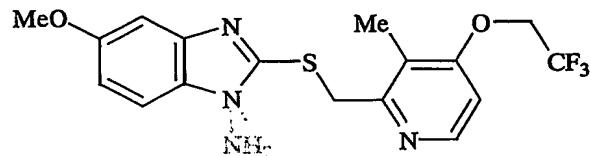
以下、適宜原料を選択し、参考例 7.7 に準じて操作を行い、以下に示す化合物を得た。

参考例 7.8



¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.27 (3H, s), 4.71 (2H, s), 4.90 (2H, q), 6.19 (2H, bs), 7.10 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 8.03 (1H, d), 8.32 (1H, d)
 I R (KBr, cm⁻¹) : 3332, 2224, 1583

参考例 7.9

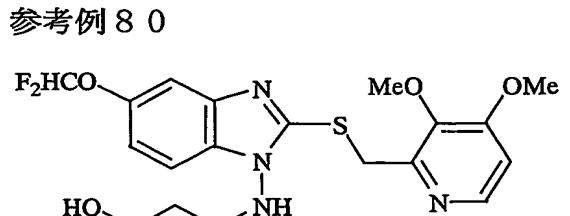


¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.26 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.66 (2H, s), 4.89 (2H, s), 9.4 (2H, s), 6.79 (1H, dd), 7.08 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.24 (1H, d), 8.31 (1H, d)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3312, 3134, 1649, 1620, 1581

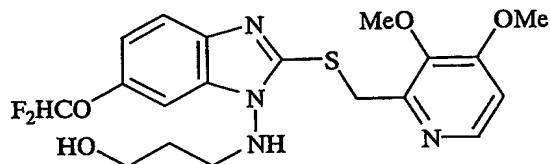
MS (EI, M⁺) : 396

融点：178-180℃



¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.75–1.80 (2H, m), 3.28–3.35 (3H, m), 3.83–3.87 (2H, m), 3.91 (6H, s), 4.73 (2H, s), 5.44 (1H, t), 6.48 (1H, t), 6.78 (1H, d), 6.95 (1H, dd), 7.27 (1H, d), 7.39 (1H, d), 8.18 (1H, d)

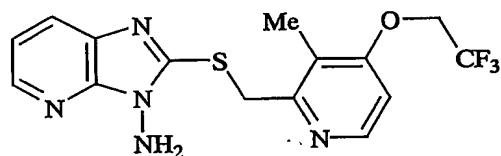
参考例 8.1



¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78-1.86 (2H, m), 2.43 (1H, t), 3.26-3.36 (2H, m), 3.83-3.91 (2H, m), 3.91 (6H, s), 4.73 (2H, s), 5.39 (1H, t), 6.52 (1H, t), 6.80 (1H, d), 6.99 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 7.60 (1H, d), 8.21 (1H, d)

参考例 8 2

1-アミノ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ピリド(2,3-d)イミダゾールの合成



工程 1

2-(2-tert-ブチルオキシカルボニルヒドラジノ)-3-ニトロピリジンの合成

2-クロロ-3-ニトロピリジン 5.0 g の 95% エタノール 40 ml 懸濁液に、水冷下でヒドラジン 1 水和物 4.8 g の 95% エタノール 10 ml 溶液を滴下し、25~30°C で 1 時間攪拌した。反応液にイソプロピルエーテルを加え析出した結晶を濾取し乾燥して、2-ヒドラジノ-3-ニトロピリジンを得た。これを 1,4-ジオキサン 50 ml に溶解し、ジ tert-ブチルジカーボネート 17.6 g、水 10 ml 及び炭酸カリウム 11.2 g を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた結晶をイソプロピルエーテルから再結晶して、標記化合物 5.1 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.43 (9H, s), 6.95 (1H, dd), 8.47 (1H, dd), 8.50-8.53 (1H, m), 9.05 (1H, s), 9.57 (1H, s)

工程 2

1-(N-tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)-2-メルカプトピリド (2, 3-d) イミダゾールの合成

2-(2-tert-ブチルオキシカルボニルヒドラジノ)-3-ニトロピリジン

3. 3 g をエタノール 30 ml とテトラヒドロフラン 5 ml の混合溶媒に溶解し、10 % パラジウム炭素 (50 % 含水) 660 mg を加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。この液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。濃縮物を、エタノール 10 ml、水 20 ml、二硫化炭素 10 ml 及び水酸化カリウム 900 mg を混合し室温で 30 分間攪拌して得た混合液に加え、2 時間加熱還流した。反応液に酢酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残液をイソプロピルエーテルを加えて結晶化させ、濾取し乾燥して、標記化合物 (2, 3-d) 9 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54 (9H, s), 7.11 (1H, dd), 7.43 (1H, dd), 8.19 (1H, dd), 8.37 (1H, s), 12.76 (1H, s)

工程 3

1-アミノ-2-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ピリド (2, 3-d) イミダゾールの合成の合成

参考例 1 の工程 3 に準じて操作し、次いで工程 4 の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.27 (3H, s), 4.70 (2H, s), 4.91 (2H, q), 6.02 (2H, s), 7.10 (1H, d), 7.21 (1H, dd), 7.91 (1H, dd), 8.22 (1H, dd), 8.33 (1H, d)

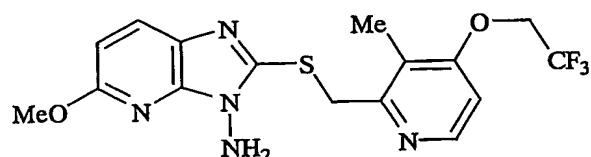
I R (KBr, cm⁻¹) : 1579, 1456, 1390, 1259, 1147, 1113

M S (FAB, MH⁺) : 370

融点：194-195°C

以下、適宜原料を選択し、参考例8 2に準じて操作を行い、以下に示す化合物を得た。

参考例8 3



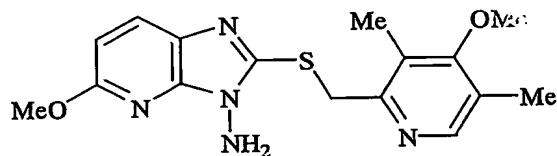
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.64 (2H, s), 4.90 (2H, q), 5.93 (2H, s), 6.62 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.84 (1H, d), 8.32 (1H, d)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1593, 1448, 1373, 1255, 1161, 1101, 1032

MS (FAB, MH⁺) : 400

融点：192-194°C

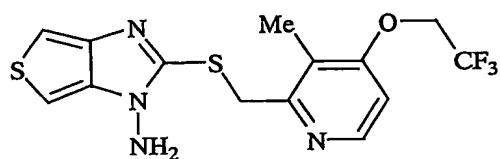
参考例8 4



¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.24 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.68 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.68 (2H, s), 4.78 (2H, s), 6.68 (1H, d), 7.79 (1H, d), 8.20 (1H, s)

参考例8 5

1-アミノ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]チエノ(3,4-d)イミダゾールの合成



工程1

2,5-ジブロモ-3,4-ジニトロチオフェンの合成

濃硫酸 240 ml に 0°C で 2, 5-ジプロモチオフェン 38.0 g を滴下し、次いで発煙硝酸 50 ml を滴下し、同温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水中に注ぎ、析出した結晶を濾取した後、メタノールから再結晶して、標記化合物 20.3 g を得た。

工程 2

2-メルカプトチエノ (3, 4-d) イミダゾールの合成

濃塩酸 300 ml に 2, 5-ジプロモ-3, 4-ジニトロチオフェン 20.2 g を加え、20°C で金属すず 40 g を加え、室温で 12 時間攪拌した。この液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄した。この結晶を酢酸エチルに懸濁し、25% 水酸化ナトリウム水溶液を加え、セライト濾過した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して、3, 4-ジアミノチオフェン 3.4 g を得た。これを、エタノール 84 ml、水 84 ml、二硫化炭素 15 ml 及び水酸化ナトリウム 4 g を混合し室温で 30 分間攪拌して得た混合液に加え、60°C で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をエタノールとクロロホルムの混合溶媒で洗浄し、濾取し乾燥して、標記化合物 2.0 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 6.70 (2H, s), 12.0 (2H, s)

工程 3

1-アミノ-2-[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] チエノ (3, 4-d) イミダゾールの合成

参考例 1 の工程 3 に準じて操作し、次いで工程 4 の操作を行うことにより、標記化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25 (3H, s), 4.59 (2H, s), 4.91 (2H, q), 5.82 (2H, s), 6.67 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.09 (1H, d), 8.32 (1H, d)

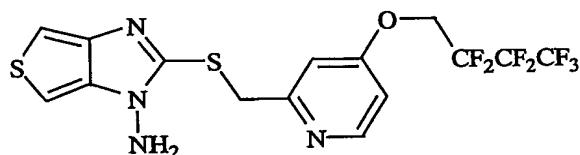
I R (KBr, cm⁻¹) : 3324, 3065, 1579, 1458, 1257, 1115

M S (FAB, MH⁺) : 375

融点 : 163-166°C (分解)

以下、適宜原料を選択し、参考例 8 5 に準じて操作を行い、以下に示す化合物を得た。

参考例 8 6



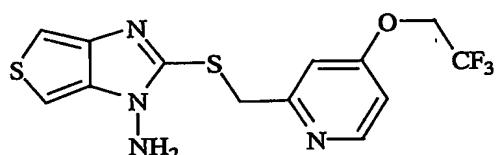
¹H-N M R (DMSO-d₆) δ : 4.50 (2H, s), 4.99 (2H, t), 5.82 (2H, s), 6.67 (1H, d), 6.99 (1H, d), 7.05 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 8.42 (1H, d)

I R (KBr, cm⁻¹) : 3071, 1595, 1437, 1313, 1252, 1124, 960, 920, 882, 762, 730, 656

M S (FAB, MH⁺) : 461

融点 : 152-154°C (分解)

参考例 8 7



¹H-N M R (DMSO-d₆) δ : 4.51 (2H, s), 4.97 (2H, t), 5.80 (2H, s), 6.69 (1H, d), 7.01 (1H, d), 7.08 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 8.44 (1H, d)

I R (KBr, cm⁻¹) : 3333, 1599, 1437, 1329, 1309, 1215, 1113, 958, 862, 806, 746, 679, 572

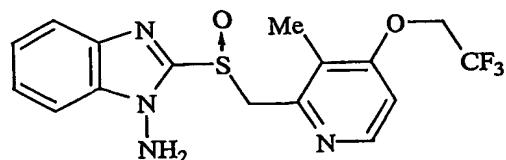
M S (FAB, MH⁺) : 361

融点 : 121-122°C (分解)

実施例 1

1-アミノ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチ

ルピリジン-2-イル] メチルスルフィニル] ベンズイミダゾールの合成



1-アミノ-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾール 3. 9 g を塩化メチレン 400 ml に懸濁し、-20°C で 80% m-クロロ過安息香酸 19. 9 g を塩化メチレン 300 ml に溶解した溶液を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。反応液に亜硫酸ナトリウム 15. 6 g を溶解した水溶液 200 ml を滴下した。室温に戻し、飽和重曹水を加えて 10 分間攪拌した後、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた結晶をイソプロピルエーテルで洗浄した後、イソプロピルエーテルとアセトニトリルの混合溶媒より再結晶して、標記化合物 2.3. 1 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.32 (3H, s), 4.35 (2H, q), 4.94 (1H, d), 5.07 (1H, d), 5.22 (2H, bs), 6.58 (1H, d), 7.27-7.42 (2H, m), 7.54 (1H, d), 7.74 (1H, d), 8.14 (1H, d)

IR (KBr, cm⁻¹) : 3323, 1587, 1267, 1155, 1043

MS (FAB, MH⁺) : 385

融点 : 167-168°C

また、標記化合物の光学活性体は以下の操作により得た。

1-アミノ-2-[[4-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル] メチルチオ] ベンズイミダゾール 8. 4 g を酢酸エチル 80 ml に溶解し、(+) - 酒石酸ジエチル 4. 7 g、チタン酸テトライソプロピル 3. 24 g 及び水 41 μl を加え、50°C で 1. 5 時間攪拌した。室温とし、N, N-ジイソプロピルエチルアミン 2. 0 ml、80% クメンヒドロペルオキシド 4. 34 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え 10 分間攪拌し、セライト濾過した。濾液を塩化メチレンで抽出し、

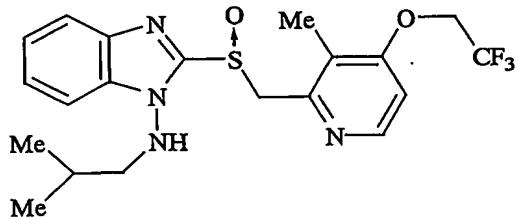
有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲルクロロホルム：メタノール=20:1）で精製して、(+)-1-アミノ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]ベンズイミダゾール8.43gを得た。一方、(-)-1-アミノ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールは上記操作において(+)-酒石酸ジエチルの代わりに(-)-酒石酸ジエチルを用いて操作することにより得た。

(+)-1-アミノ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールの[α] $D=+103$ ($c=0.51, \text{CHCl}_3$) ; MS (EI, M^+) : 384; 融点: 111-113°C

(-)-1-アミノ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールの[α] $D=-101$ ($c=0.51, \text{CHCl}_3$) ; MS (EI, M^+) : 384; 融点: 111-113°C

実施例 2

1-[N-(2-メチルプロピル)アミノ]-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルスルフィニル]ベンズイミダゾールの合成



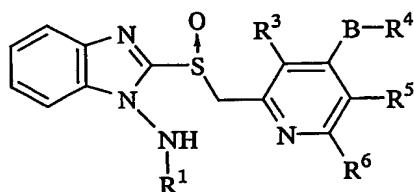
1-[N-(2-メチルプロピル)アミノ]-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-3-メチルピリジン-2-イル]メチルチオ]ベンズイミダゾール400mgを塩化メチレン5mlに溶解し、-20°Cで80%m-クロロ

過安息香酸 1 6 3 mgを塩化メチレン 5 mlに溶解した溶液を滴下し、同温で 1 時間
搅拌した。反応液に飽和重曹水を加えて室温とした後、クロロホルムで抽出した。
有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶
媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（シリカゲルNH-D
M1020（富士シリシア社製）、ヘキサン：酢酸エチル= 1 : 1）で精製し、次い
でヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒より再結晶して、標記化合物 3 0 4 mgを得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.06 (6H, dd), 1.87-1.92 (1H, m), 2.32 (3H, s), 3.11-3.17
(2H, m), 4.36 (2H, q), 4.95 (1H, d), 5.09 (1H, d), 5.59 (1H, t), 6.61 (1H, d), 7.28-7.41
(3H, m), 7.78-7.81 (1H, m), 8.23 (1H, d)

融点：129-131℃

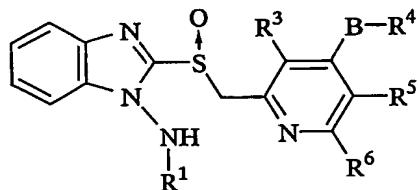
以下、実施例 1 及び 2 に準じて操作を行い、以下に示す化合物を得た。

表 5



実施例	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	B
3	H	CH ₃	CH ₃	H	H	0
4	H	H	CH ₃	CH ₃	H	0
5	H	H	CF ₃ CH ₂ −	CH ₃	H	0
6	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	0
7	H	H	CH ₃	H	CH ₃	0
8	H	H	CF ₃ CH ₂ −	H	CH ₃	0
9	H	H	CH ₃	H	H	0
10	H	H	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
11	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ −	H	H	0
12	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂ −	H	H	0
13	H	CH ₃	(CH ₃) ₂ CH−	H	H	0
14	H	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₃ −	H	H	0
15	H	CH ₃	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ −	H	H	0
16	H	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₅ −	H	H	0
17	H	CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₇ −	H	H	0
18	H	CH ₃	C ₃ F ₇ CH ₂ −	H	H	0
19	H	H	C ₃ F ₇ CH ₂ −	H	H	0
20	H	CH ₃	geranyl	H	H	0
21	H	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₃ −	H	H	0
22	H	CH ₃	HO(CH ₂) ₂ −	H	H	0
23	H	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ −	H	H	0
24	H	CH ₃ O	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ −	H	H	0
25	H	CH ₃	CF ₃ (CH ₂) ₃ −	H	H	0
26	H	CH ₃ O	CF ₃ (CH ₂) ₃ −	H	H	0
27	H	H	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ −	H	H	0
28	H	H	CF ₃ (CH ₂) ₃ −	H	H	0
29	H	H	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ −	CH ₃	H	0
30	H	H	CF ₃ (CH ₂) ₃ −	CH ₃	H	0
31	H	CH ₃	CF ₃ (CH ₂) ₃ −	CH ₃	H	0
32	H	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ −	CH ₃	H	0
33	H	CH ₃ O	CH ₃	H	H	0
34	CH ₃ CO−	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
35	(CH ₃) ₃ CCO−	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0

表6



実施例	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	B
36	HO(CH ₂) ₃ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
37	HO(CH ₂) ₂ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
38	CH ₃	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
39	CH ₃ CH ₂ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
40	CH ₃ (CH ₂) ₂ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
41	(CH ₃) ₂ CH−	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
42	CH ₃ (CH ₂) ₃ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
43	CH ₃ (CH ₂) ₅ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
44	CF ₃ CH ₂ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
45	C ₆ H ₅ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
46	CH ₃ O(CH ₂) ₂ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
47	CH ₃ OOCOCH ₂ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
48	(CH ₃) ₂ N(CH ₂) ₂ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
49	C ₆ H ₅ CH ₂ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
50	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
51	C ₆ H ₅ CH(OH)CH ₂ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
52	(p-OH)C ₆ H ₅ CH ₂ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
53	HO(CH ₂) ₄ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
54	HO(CH ₂) ₅ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
55	CH ₃ CH(OH)CH ₂ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
56	HO(CH ₂) ₃ −	CH ₃ O	CH ₃	H	H	0
57	HO(CH ₂) ₃ −	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₃ −	H	H	0
58	HO(CH ₂) ₃ −	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₂ −	H	H	0
59	HO(CH ₂) ₃ −	CH ₃ O	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0
60	HO(CH ₂) ₃ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ −	H	H	0
61	HO(CH ₂) ₃ −	CH ₃ O	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₂ −	H	H	0
62	HO(CH ₂) ₃ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ O(CH ₂) ₃ −	H	H	0
63	CH ₃ CH(OH)CH ₂ −	CH ₃	CH ₃ O(CH ₂) ₃ −	H	H	0
64	CH ₂ =CHCH ₂ −	CH ₃	CF ₃ CH ₂ −	H	H	0

実施例3

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.34 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.89 (1H, d), 5.06 (1H, d), 5.38 (2H, s), 6.62 (1H, d), 7.25-7.41 (2H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.09 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3200, 1578, 1435, 1300, 1100, 1049 ; MS (FAB, MH⁺) : 3

17；融点：172-173℃

実施例4

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.09 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.75 (1H, d), 4.85 (1H, d), 5.10 (2H, s), 6.69 (1H, s), 7.29-7.52 (3H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 8.07 (1H, s)；IR (KBr, cm⁻¹) : 3157, 1597, 1458, 1296, 1149, 1039；MS (FAB, MH⁺) : 317；融点：146-148℃

実施例5

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.15 (3H, s), 4.16 (2H, q), 4.77 (1H, d), 4.82 (1H, d), 5.08 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.30-7.51 (3H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 8.15 (1H, s)；IR (KBr, cm⁻¹) : 3169, 1599, 1388, 1170, 1068, 1039；MS (FAB, MH⁺) : 385；融点：166-168℃

実施例6

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.17 (3H, s), 2.29 (2H, s), 3.69 (3H, s), 4.87 (1H, d), 5.03 (1H, d), 5.33 (2H, s), 7.27-7.41 (2H, m), 7.52-7.66 (1H, m), 7.73-7.76 (1H, m), 8.02 (1H, s)；IR (KBr, cm⁻¹) : 3289, 1633, 1560, 1452, 1076, 1053；MS (FAB, MH⁺) : 331；融点：155-156℃

実施例7

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.19 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.76 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.51 (1H, d), 6.66 (1H, d), 7.27-7.54 (3H, m), 7.72-7.76 (1H, m)；IR (KBr, cm⁻¹) : 3198, 1599, 1466, 1334, 1157, 1061；MS (FAB, MH⁺) : 317；融点：130-133℃

実施例8

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.19 (3H, s), 4.24 (2H, q), 4.73 (1H, d), 4.79 (1H, d), 5.17 (2H, s), 6.56 (1H, d), 6.68 (1H, d), 7.28-7.52 (3H, m), 7.71-7.75 (1H, m)；IR (KBr, cm⁻¹) : 3198, 1597, 1458, 1269, 1165, 1049；MS (FAB, MH⁺) : 385；融点：163-164℃

実施例 9

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.74(3H, s), 4.77(1H, d), 4.88(1H, d), 5.12(2H, s), 6.71(1H, dd), 6.82(1H, d), 7.29-7.53(3H, m), 7.75-7.79(1H, m), 8.25(1H, d); IR (KBr, cm⁻¹) : 3159, 1595, 1298, 1045, 1028; MS (FAB, MH⁺) : 303; 融点 : 141-143°C

実施例 10

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.25(2H, dq), 4.80(1H, d), 4.86(1H, d), 5.14(2H, s), 6.76(1H, dd), 6.86(1H, d), 7.29-7.52(3H, m), 7.74-7.77(1H, m), 8.29(1H, d); IR (KBr, cm⁻¹) : 3169, 1595, 1452, 1271, 1178, 1070, 1037; MS (FAB, MH⁺) : 371; 融点 : 126-127°C

実施例 11

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.42(3H, t), 2.23(3H, s), 4.02(2H, q), 4.89(1H, d), 5.05(1H, d), 5.40(2H, s), 6.58(1H, d), 7.25-7.75(4H, m), 8.06(1H, d); IR (KBr, cm⁻¹) : 1579, 1464, 1300, 1074, 1024; MS (FAB, MH⁺) : 331; 融点 : 160-161°C

実施例 12

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.03(3H, t), 1.76-1.88(2H, m), 2.25(3H, s), 3.91(2H, t), 4.90(1H, d), 5.07(1H, d), 5.38(2H, s), 6.59(1H, d), 7.26-7.76(4H, m), 8.07(1H, d); IR (KBr, cm⁻¹) : 1581, 1464, 1298, 1082, 1053; MS (FAB, MH⁺) : 345; 融点 : 137-138°C

実施例 13

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.32(6H, dd), 2.20(3H, s), 4.50-4.59(1H, m), 4.88(1H, d), 5.05(1H, d), 5.40(2H, s), 6.58(1H, d), 7.25-7.75(4H, m), 8.05(1H, d); IR (KBr, cm⁻¹) : 1578, 1464, 1294, 1082, 1049; MS (FAB, MH⁺) : 345; 融点 : 155-156°C

実施例 14

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.97(3H, t), 1.41-1.83(4H, m), 2.24(3H, s), 3.95(2H, t), 4.89(1H, d), 5.07(1H, d), 5.38(2H, s), 6.60(1H, d), 7.29-7.41(2H, m), 7.53-7.56(1H, m), 7.73-7.76(1H, m), 8.06(1H, d); IR (KBr, cm⁻¹) : 1581, 1458, 1298, 1088, 103

7 ; M S (FAB, MH^+) : 359 ; 融点 : 123-125°C

実施例 1 5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, d), 2.05-2.15 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.70 (2H, d), 4.89 (1H, d), 5.05 (1H, d), 5.41 (2H, s), 6.58 (1H, d), 7.25-7.75 (4H, m), 8.06 (1H, d) ; I R (KBr, cm^{-1}) : 1579, 1458, 1298, 1086, 1026 ; M S (FAB, MH^+) : 359 ; 融点 : 154-156°C

実施例 1 6

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t), 1.30-1.50 (6H, m), 1.76-1.84 (2H, m), 2.24 (3H, s), 3.94 (2H, t), 4.89 (1H, d), 5.06 (1H, d), 5.39 (2H, s), 6.59 (1H, d), 7.26-7.76 (4H, m), 8.06 (1H, d) ; I R (KBr, cm^{-1}) : 1581, 1458, 1298, 1088, 1037 ; M S (FAB, MH^+) : 387 ; 融点 : 131-132°C

実施例 1 7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89 (3H, t), 1.29-1.47 (10H, m), 1.73-1.84 (2H, m), 2.24 (3H, s), 3.94 (2H, t), 4.89 (1H, d), 5.07 (1H, d), 5.38 (2H, s), 6.59 (1H, d), 7.26-7.76 (4H, m), 8.06 (1H, d) ; I R (KBr, cm^{-1}) : 1581, 1468, 1300, 1088, 1037 ; M S (FAB, MH^+) : 415 ; 融点 : 118-119°C

実施例 1 8

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.23 (3H, s), 4.88 (2H, t), 5.00 (2H, t), 6.39 (2H, s), 7.13 (1H, d), 7.32 (1H, t), 7.41 (1H, t), 7.61 (1H, d), 7.73 (1H, d), 8.30 (1H, d) ; I R (KBr, cm^{-1}) : 3325, 1581, 1126, 1007 ; M S (FAB, MH^+) : 425 ; 融点 : 195-198°C (分解)

実施例 1 9

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.33-4.43 (2H, m), 4.81 (1H, d), 4.87 (1H, d), 5.14 (2H, s), 6.77 (1H, dd), 6.90 (1H, d), 7.29-7.78 (4H, m), 8.29 (1H, d) ; I R (KBr, cm^{-1}) : 1595, 1317, 1229, 1127, 1055, 1022 ; M S (FAB, MH^+) : 471 ; 融点 : 72-74°C

実施例 2 0

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.60 (3H, s), 1.66 (3H, s), 1.71 (3H, s), 2.05-2.17 (4H, m), 2.24 (3H, s), 4.54 (2H, d), 4.89 (1H, d), 5.07 (1H, d), 5.06-5.09 (1H, m), 5.38 (2H, s), 5.40-5.42 (1H, m), 6.60 (1H, d), 7.26-7.76 (4H, m), 8.06 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1578, 1458, 1292, 1080, 1034 ; MS (FAB, MH⁺) : 439 ; 融点 : 99-101°C

実施例 2 1

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.05 (2H, t), 2.24 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.53 (2H, t), 4.05 (2H, t), 4.90 (1H, d), 5.06 (1H, d), 5.37 (2H, s), 6.62 (1H, d), 7.27-7.56 (3H, m), 7.72-7.76 (1H, m), 8.07 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3316, 1581, 1458, 1296, 1116, 1037 ; MS (FAB, MH⁺) : 375 ; 融点 : 131-133°C

実施例 2 2

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.24 (3H, s), 3.73-3.77 (2H, m), 4.07 (2H, t), 4.82 (1H, d), 4.90 (1H, t), 4.94 (1H, d), 6.37 (2H, s), 6.92 (1H, d), 7.30-7.40 (2H, m), 7.53-7.55 (2H, m), 8.19 (1H, d) ; MS (FAB, MH⁺) : 347 ; 融点 : 159-160°C (分解)

実施例 2 3

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.27 (3H, s), 3.94 (2H, q), 3.98-4.02 (2H, m), 4.12-4.18 (2H, m), 4.92 (1H, d), 5.08 (1H, d), 5.36 (2H, s), 6.60 (1H, d), 7.27-7.54 (3H, m), 7.73-7.79 (1H, m), 8.09 (1H, d) ; MS (EI, M⁺) : 428 ; 融点 : 120-121°C

実施例 2 4

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.88-4.02 (4H, m), 3.94 (3H, s), 4.17-4.20 (2H, m), 4.95 (1H, d), 5.02 (1H, d), 5.37 (2H, s), 6.71 (1H, d), 7.29-7.56 (3H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.00 (1H, d) ; MS (EI, M⁺) : 444

実施例 2 5

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.04-2.35 (4H, m), 2.26 (3H, s), 4.02 (2H, t), 4.91 (1H, d), 5.05 (1H, d), 5.36 (2H, s), 6.58 (1H, d), 7.29-7.56 (3H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 8.09 (1H, d) ; MS (EI, M⁺) : 412 ; 融点 : 146-147°C

実施例 2 6

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.05-2.38 (4H, m), 3.93 (3H, s), 4.07 (2H, t), 4.97 (1H, d), 5.03 (1H, d), 5.36 (2H, s), 6.69 (1H, d), 7.25-7.57 (3H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 8.01 (1H, d) ; MS (EI, M⁺) : 428 ; 融点 : 98-100°C

実施例 2 7

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.89 (2H, q), 3.88-3.96 (2H, m), 4.05-4.08 (2H, m), 4.77 (1H, d), 4.85 (1H, d), 5.15 (2H, s), 6.72 (1H, dd), 6.84 (1H, d), 7.26-7.52 (3H, m), 7.74-7.77 (1H, m), 8.23 (1H, d) ; MS (EI, M⁺) : 414 ; 融点 : 108-110°C

実施例 2 8

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.96-2.31 (4H, m), 3.88-3.94 (2H, m), 4.77 (1H, d), 4.85 (1H, d), 5.10 (2H, s), 6.69 (1H, dd), 6.78 (1H, d), 7.26-7.53 (3H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.25 (1H, d) ; MS (EI, M⁺) : 398 ; 融点 : 141-143°C

実施例 2 9

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.11 (3H, s), 3.90 (2H, m), 3.93-4.01 (2H, m), 4.74 (1H, d), 4.82 (1H, d), 5.09 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.26-7.50 (3H, m), 7.75-7.78 (1H, m), 8.09 (1H, s) ; MS (EI, M⁺) : 428 ; 融点 : 137-139°C

実施例 3 0

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.95-2.28 (4H, m), 2.10 (3H, s), 3.79-3.87 (2H, m), 4.75 (1H, d), 4.82 (1H, d), 5.06 (2H, s), 6.62 (1H, s), 7.30-7.49 (3H, m), 7.74-7.76 (1H, m), 8.10 (1H, s) ; MS (EI, M⁺) : 412 ; 融点 : 154-155°C

実施例 3 1

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.00-2.40 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.75 (2H, t), 4.88 (1H, d), 5.00 (1H, d), 5.34 (2H, s), 7.27-7.53 (3H, m), 7.70-7.72 (1H, m), 8.03 (1H, s) ; MS (EI, M⁺) : 426 ; 融点 : 160-161°C

実施例 3 2

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.17 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.88-3.98 (6H, m), 4.87 (1H, d),

5.02 (1H, d), 5.33 (2H, s), 7.29-7.55 (3H, m), 7.71-7.75 (1H, m), 8.03 (1H, s); MS (EI, M⁺) : 442; 融点: 123-124°C

実施例 3 3

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.96 (1H, d), 5.02 (1H, d), 5.38 (2H, s), 6.74 (1H, d), 7.26-7.42 (2H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.73-7.76 (1H, m), 8.03 (1H, d); IR (KBr, cm⁻¹) : 3250, 1589, 1493, 1309, 1068, 1028, 1001; MS (FAB, MH⁺) : 333; 融点: 188-189°C

実施例 3 4

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.99 (3H, s), 2.17 (3H, s), 4.67 (1H, d), 4.91 (2H, q), 5.05 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.36-7.52 (3H, m), 7.83 (1H, q), 8.32 (1H, d); IR (KBr, cm⁻¹) : 3184, 1678, 1581, 1265, 1169, 1034; MS (FAB, MH⁺) : 427; 融点: 176-177°C (分解)

実施例 3 5

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27 (3H, s), 2.24 (3H, s), 4.36 (2H, q), 4.82 (1H, d), 4.97 (1H, d), 6.63 (1H, d), 7.26-7.37 (3H, m), 7.67 (1H, d), 8.29 (1H, d), 9.72 (1H, s); IR (KBr, cm⁻¹) : 3192, 1686, 1579, 1477, 1263, 1167, 1049; MS (FAB, MH⁺) : 469; 融点: 117-118°C (分解)

実施例 3 6

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78-1.94 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.40-3.58 (2H, m), 3.78-3.98 (3H, m), 4.39 (2H, q), 4.95 (1H, d), 5.02 (1H, d), 5.62 (1H, t), 6.65 (1H, d), 7.24-7.55 (3H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 8.27 (1H, d); IR (KBr, cm⁻¹) : 3339, 3249, 2940, 2874, 1588, 1482, 1458, 1431, 1385, 1318, 1271, 1163, 1111, 1061, 1005, 976, 820, 766, 750; MS (FAB, MH⁺) : 443; 融点: 122-125°C

光学活性体: (+) 体の [α] D=+101 (c=0.53, CHCl₃); (-) 体の [α] D=-92 (c=0.53, CHCl₃)

実施例 3 7

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.37(3H, s), 3.48-3.71(4H, m), 4.14(1H, t), 4.37(2H, d), 5.04(1H, d), 5.20(1H, d), 5.72(1H, t), 6.59(1H, d), 7.31-7.46(2H, m), 7.55(1H, d), 7.79(1H, d), 8.17(1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3320, 1587, 1477, 1265, 1169, 1111, 1053, 980 ; MS (FAB, MH⁺) : 429 ; 融点 : 133.5-137.5°C

実施例 3 8

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.33(3H, s), 3.10(3H, d), 4.37(2H, q), 4.95(1H, d), 5.02(1H, d), 5.60(1H, q), 6.62(1H, d), 7.30-7.54(3H, m), 7.79-7.82(1H, m), 8.24(1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3200, 1581, 1460, 1269, 1174, 1032 ; MS (FAB, MH⁺) : 399 ; 融点 : 147-148°C

実施例 3 9

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22(3H, t), 2.33(3H, s), 3.38(2H, q), 4.37(2H, q), 4.95(1H, d), 5.02(3H, d), 6.61(1H, d), 7.24-7.81(5H, m), 8.22(1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3227, 1583, 1001 ; MS (FAB, MH⁺) : 413 ; 融点 : 100-101°C

実施例 4 0

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02(3H, t), 1.57-1.70(2H, m), 2.32(3H, s), 3.30(2H, q), 4.37(2H, q), 4.95(1H, d), 5.09(1H, d), 5.62(1H, t), 6.61(1H, d), 7.26-7.54(3H, m), 7.78-7.81(1H, m), 8.22(1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3219, 1579, 1458, 1259, 1174, 1113, 1007, 980 ; MS (FAB, MH⁺) : 426 ; 融点 : 96-98°C

実施例 4 1

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.16(6H, dd), 2.32(3H, s), 3.75-3.80(1H, m), 4.36(2H, q), 4.93(1H, d), 5.13(1H, d), 5.61(1H, d), 6.60(1H, d), 7.27-7.54(3H, m), 7.77-7.80(1H, m), 8.21(1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3220, 1581, 1477, 1325, 1147, 1030 ; MS (FAB, MH⁺) : 427 ; 融点 : 158-159°C

実施例 4 2

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.94(3H, t), 1.42-1.64(4H, m), 2.32(3H, s), 3.33(2H, q),

4.36(2H, q), 4.95(1H, d), 5.09(1H, d), 5.94(1H, t), 6.61(1H, d), 7.26-7.53(3H, m), 7.78-7.81(1H, m), 8.23(1H, d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3240, 1578, 1458, 1300, 1257, 1172, 1109, 1003; MS (FAB, MH^+) : 441; 融点 : 102-103°C

実施例 4 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.89(3H, t), 1.30-1.61(8H, m), 2.32(3H, s), 3.32(2H, q), 4.36(2H, q), 4.94(1H, d), 5.09(1H, d), 5.60(1H, t), 6.61(1H, d), 7.29-7.53(3H, m), 7.78-7.81(1H, m), 8.23(1H, d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3283, 1581, 1458, 1263, 1170, 1045; MS (FAB, MH^+) : 469; 融点 : 90-91°C

実施例 4 4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30(3H, s), 3.86-3.93(2H, m), 4.36(2H, q), 4.87(1H, d), 5.17(1H, d), 6.42(1H, bt), 6.62(1H, d), 7.29-7.77(4H, m), 8.18(1H, d); IR (film, cm^{-1}) : 3223, 1582, 1051; MS (EI, M^+) : 466

実施例 4 5

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.22(3H, s), 4.87(2H, q), 5.00(2H, bs), 6.58-8.10(3H, m), 9.81(1H, bs); IR (KBr, cm^{-1}) : 3193, 1603, 1579, 1059; MS (EI, M^+) : 460; 融点 : 105-107°C

実施例 4 6

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.26(3H, s), 3.23(3H, s), 3.31-3.35(2H, m), 3.44-3.48(2H, m), 4.88(1H, d), 4.89(2H, q), 5.02(1H, d), 7.06(1H, dd), 7.16(1H, t), 7.28-7.43(2H, m), 7.66(1H, d), 7.75(1H, d), 8.24(1H, d); MS (FAB, MH^+) : 443; 融点 : 146-147°C

実施例 4 7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.30(3H, s), 3.80(3H, s), 4.12(2H, d), 4.37(2H, q), 4.95(1H, d), 5.11(1H, d), 6.16(1H, t), 6.61(1H, d), 7.32-7.58(3H, m), 7.78-7.80(1H, m), 8.22(1H, d); IR (KBr, cm^{-1}) : 3211, 1753, 1578, 1477, 1261, 1165, 1107, 1012; MS (EI, M^+) : 456; 融点 : 143-144°C

実施例 4 8

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.33 (9H, s), 2.57-2.61 (2H, m), 3.34-3.40 (2H, m), 4.36 (2H, q), 4.99 (1H, d), 5.06 (1H, d), 5.91 (1H, t), 6.60 (1H, d), 7.26-7.55 (3H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 8.24 (1H, d) ; MS (EI, M⁺) : 455 ; 融点 : 146-148°C

実施例 4 9

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.31 (3H, s), 4.35 (2H, q), 4.42 (2H, d), 4.92 (1H, d), 5.00 (1H, d), 5.89 (1H, t), 6.60 (1H, d), 7.28-7.46 (8H, m), 7.77-7.81 (1H, m), 8.21 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3216, 1578, 1460, 1258, 1165, 1111, 1001 ; MS (EI, M⁺) : 474 ; 融点 : 150-151°C (分解)

実施例 5 0

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.31 (3H, s), 2.96 (2H, t), 3.60 (2H, q), 4.35 (2H, q), 4.92 (1H, d), 5.07 (1H, d), 5.58 (1H, t), 6.57 (1H, d), 7.27-7.32 (8H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 8.15 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3210, 1578, 1458, 1369, 1174, 1111, 1009 ; MS (EI, M⁺) : 488 ; 融点 : 154-155°C (分解)

実施例 5 1

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.36 (1.5H, s), 2.38 (1.5H, s), 3.43-3.52 (1H, m), 3.60-3.67 (1H, m), 4.34 (1H, q), 4.37 (1H, q), 4.51 (1H, s), 4.82-4.93 (1H, m), 5.02 (0.5H, d), 5.04 (0.5H, d), 5.15 (0.5H, d), 5.27 (0.5H, d), 5.74 (0.5H, t), 5.90 (0.5H, t), 6.53 (0.5H, d), 6.61 (0.5H, d), 7.25-7.43 (7H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.76-7.83 (1H, m), 8.03 (0.5H, d), 8.20 (0.5H, d) ; MS (EI, M⁺) : 504

実施例 5 2

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.23 (3H, s), 4.17 (2H, d), 4.69 (1H, d), 4.89 (2H, q), 4.96 (1H, d), 6.67 (2H, d), 7.05-7.38 (6H, m), 7.66 (1H, d), 7.75 (1H, d), 8.27 (1H, d), 9.34 (1H, s) ; MS (FAB, M⁺) : 491 ; 融点 : 105-111°C (分解)

実施例 5 3

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.45-1.55 (4H, m), 2.25 (3H, s), 3.12-3.45 (4H, m), 4.4

0 (1H, t), 4.88 (2H, q), 4.92 (1H, d), 4.99 (1H, d), 7.06 (1H, d), 7.07 (1H, t), 7.29-7.43 (2H, m), 7.67-7.78 (2H, m), 8.23 (1H, d) ; MS (EI, M⁺) : 456 ; 融点 : 136-137°C

実施例 5 4

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.35-1.50 (6H, m), 2.25 (3H, s), 3.12-3.38 (4H, m), 4.33 (1H, t), 4.89 (2H, q), 4.92 (1H, d), 4.99 (1H, d), 7.05 (1H, d), 7.06 (1H, t), 7.29-7.43 (2H, m), 7.66-7.78 (2H, m), 8.22 (1H, d) ; MS (EI, M⁺) : 470 ; 融点 : 159-160°C

実施例 5 5

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (1.5H, d), 1.19 (1.5H, d), 2.34 (1.5H, s), 2.36 (1.5H, s), 3.10-3.25 (1H, m), 3.45-3.60 (1H, m), 3.85-4.10 (2H, m), 4.35 (1H, q), 4.38 (1H, q), 4.95-5.28 (2H, m), 5.66-5.75 (0.5H, m), 5.82-5.92 (0.5H, m), 6.55 (0.5H, d), 6.63 (0.5H, d), 7.22-7.48 (3H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.75 (0.5H, d), 7.80 (0.5H, d) ; MS (FAB, MH⁺) : 443

実施例 5 6

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17-1.86 (2H, m), 3.37-3.44 (2H, m), 3.78-3.85 (2H, m), 3.92 (6H, s), 4.45 (1H, t), 4.90 (1H, d), 5.02 (1H, d), 6.31 (1H, t), 6.84 (1H, d), 7.29-7.41 (2H, m), 7.63-7.81 (2H, m), 8.14 (1H, d) ; MS (EI, M⁺) : 390 ; 融点 : 168-169°C

実施例 5 7

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.83-1.88 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.46-3.58 (4H, m), 3.91-3.95 (2H, m), 4.07-4.20 (3H, m), 4.89 (1H, d), 4.98 (1H, d), 5.65 (1H, t), 6.70 (1H, d), 7.31-7.56 (3H, m), 7.81-7.84 (1H, m), 8.20 (1H, d) ; MS (FAB, MH⁺) : 433

光学活性体 : (+) 体の [α] D=+111 (c=0.39, CHCl₃) ; (-) 体の [α] D=-127 (c=0.38, CHCl₃)

実施例 5 8

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.83-1.87 (2H, m), 2.34 (3H, s), 3.43-3.52 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.76-3.80 (2H, m), 3.90-3.94 (2H, m), 4.13-4.16 (3H, m), 4.92 (1H, d), 4.98 (1H,

d) , 5.65 (1H, t) , 6.68 (1H, d) , 7.24-7.55 (3H, m) , 7.81-7.84 (1H, m) , 8.20 (1H, d) ; M S (EI, M⁺) : 418 ; 融点 : 97-99°C

実施例 5 9

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80-1.90 (2H, m) , 3.40-3.60 (2H, m) , 3.65 (1H, t) , 3.89-3.93 (2H, m) , 3.99 (3H, s) , 4.43 (2H, q) , 4.95 (1H, d) , 5.09 (1H, d) , 5.57 (1H, t) , 6.77 (1H, d) , 7.34-7.57 (3H, m) , 7.81-7.84 (1H, m) , 8.17 (1H, d) ; M S (EI, M⁺) : 458

実施例 6 0

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.84-1.88 (2H, m) , 2.33 (3H, s) , 3.47-3.53 (2H, m) , 3.91-4.04 (7H, m) , 4.16-4.20 (2H, m) , 4.92 (1H, d) , 5.00 (1H, d) , 5.62 (1H, t) , 6.68 (1H, d) , 7.30-7.56 (3H, m) , 7.81-7.84 (1H, m) , 8.22 (1H, d) ; M S (EI, M⁺) : 486

実施例 6 1

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80-1.90 (2H, m) , 3.47-3.50 (2H, m) , 3.90-4.05 (7H, m) , 3.95 (3H, s) , 4.21-4.24 (2H, m) , 4.92 (1H, d) , 5.07 (1H, d) , 5.64 (1H, t) , 6.78 (1H, d) , 7.30-7.56 (3H, m) , 7.81-7.83 (1H, m) , 8.12 (1H, d) ; M S (EI, M⁺) : 502

実施例 6 2

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.82-1.90 (2H, m) , 2.04-2.17 (2H, m) , 2.31 (3H, s) , 3.47-3.54 (2H, m) , 3.78-3.93 (6H, m) , 4.09-4.14 (3H, m) , 4.90 (1H, d) , 4.99 (1H, d) , 5.63 (1H, t) , 6.70 (1H, d) , 7.27-7.56 (3H, m) , 7.81-7.84 (1H, m) , 8.21 (1H, d) ; M S (EI, M⁺) : 500

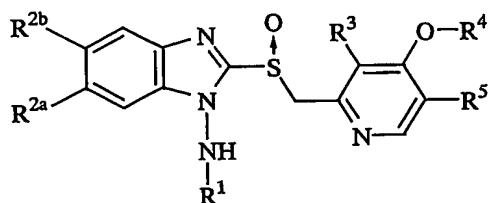
実施例 6 3

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (1.5H, d) , 1.18 (1.5H, d) , 2.03-2.12 (2H, m) , 2.28 (1.5H, s) , 2.30 (1.5H, s) , 3.11-3.20 (1H, m) , 3.32 (1.5H, s) , 3.33 (1.5H, s) , 3.45-3.67 (3H, m) , 3.85-4.20 (4H, m) , 4.94-5.24 (2H, m) , 5.76-5.80 (0.5H, m) , 5.95-6.02 (0.5H, m) , 6.59 (0.5H, d) , 6.67 (0.5H, d) , 7.26-7.55 (3H, m) , 7.72-7.80 (1H, m) , 8.00 (0.5H, d) , 8.17 (0.5H, d) ; M S (EI, M⁺) : 432

実施例 6 4

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.32 (3H, s), 3.94 (2H, ddt), 4.37 (2H, q), 4.96 (1H, d), 5.07 (1H, d), 5.18 (1H, ddd), 5.22 (1H, ddd), 5.72 (1H, t), 6.02 (1H, ddt), 6.62 (1H, d), 7.26-7.81 (4H, m), 8.24 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3218, 1588, 1578, 1460, 1175, 1111, 1010 ; MS (EI, M⁺) : 424, 320, 106 ; 融点 : 126-127°C (分解)

表 7



実施例	R ¹	R ^{2a}	R ^{2b}	R ³	R ⁴	R ⁵
65	化合物 a	H	H	HOCH ₂ -	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -
65	化合物 b	H	HOCH ₂ -	H	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -
66		H	H	NC-	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -
67	化合物 a	H	H	CH ₃ OOCCCH ₂ -	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -
67	化合物 b	H	CH ₃ OOCCCH ₂	H	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -
68		H	H	F ₂ HCO-	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -
69		H	H	CH ₃ O	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -
70	化合物 a	H	H	CH ₃ O	CH ₃	CH ₃
70	化合物 b	H	CH ₃ O	H	CH ₃	CH ₃
71	化合物 a	H	H	F ₂ HCO-	CH ₃ O	CH ₃
71	化合物 b	H	F ₂ HCO-	H	CH ₃ O	CH ₃
72		HO(CH ₂) ₃ -	H	F ₂ HCO-	CH ₃ O	CH ₃
73		HO(CH ₂) ₃ -	F ₂ HCO-	H	CH ₃ O	CH ₃
74	化合物 a	H	H	CH ₃ OOC-	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -
74	化合物 b	H	CH ₃ OOC-	H	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -
75	化合物 a	H	H	HOOC-	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -
75	化合物 b	H	HOOC-	H	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -

実施例 6 5 (化合物 a と化合物 b の 1 : 1 混合物)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.32 (3H, s), 3.14 (0.5H, t), 3.39 (0.5H, t), 4.38 (2H, q), 4.78 (1H, d), 4.83 (1H, d), 4.94 (0.5H, d), 4.95 (0.5H, d), 5.05 (0.5H, d), 5.06 (0.5H, d), 5.43 (1H, s), 5.46 (1H, s), 6.60 (1H, d), 7.27-7.71 (3H, m), 8.15 (0.5H, d), 8.16 (0.5H, d)

5H, d) ; I R (KBr, cm⁻¹) : 3300, 1581, 1263, 1163, 1109, 1010, 966 ; M S (FAB, MH⁺) : 415 ; 融点 : 160-161°C

実施例 6 6

¹H-N M R (DMSO-d₆) δ : 2.23 (3H, s), 4.89 (2H, q), 4.93 (2H, s), 6.52 (2H, s), 7.05 (1H, d), 7.78 (2H, s), 8.22 (1H, d), 8.31 (1H, s) ; I R (KBr, cm⁻¹) : 3318, 2226, 1581, 1043 ; M S (EI, M⁺) : 407 ; 融点 : 180-181°C (分解)

実施例 6 7 (化合物 a 又は化合物 b)

¹H-N M R (DMSO-d₆) δ : 2.32 (3H, s), 3.69 (1.5H, s), 3.70 (1.5H, s), 3.74 (1H, s), 3.78 (1H, s), 4.36 (2H, q), 4.92 (1H, d), 5.06 (0.5H, d), 5.07 (0.5H, d), 5.32 (1H, s), 5.34 (1H, s), 6.58 (1H, d), 7.19-7.69 (3H, m), 8.15 (1H, d) ; M S (EI, M⁺) : 456 ; 融点 : 152-153°C

実施例 6 8

¹H-N M R (DMSO-d₆) δ : 2.24 (3H, s), 4.86 (1H, d), 4.87 (1H, q), 4.93 (1H, d), 6.43 (2H, s), 7.07 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.26 (1H, dd), 7.54 (1H, d), 7.63 (1H, d), 8.26 (1H, d) ; I R (KBr, cm⁻¹) : 1581, 1458, 1263, 1163, 1113, 1045 ; M S (FAB, MH⁺) : 451 ; 融点 : 194-195°C

実施例 6 9

¹H-N M R (DMSO-d₆) δ : 2.25 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.82 (1H, d), 4.89 (2H, q), 4.98 (1H, d), 6.35 (2H, bs), 7.04 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.49 (1H, d), 8.29 (1H, d) ; I R (KBr, cm⁻¹) : 3310, 1619, 1581, 1009 ; M S (EI, M⁺) : 412 ; 融点 : 160-162°C (分解)

実施例 7 0 (化合物 a と化合物 b の 1 : 1 混合物)

¹H-N M R (DMSO-d₆) δ : 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.80 (1.5H, s), 3.84 (1.5H, s), 4.77 (1H, d), 4.91 (1H, d), 6.28 (1H, s), 6.32 (1H, s), 6.89-7.23 (2H, m), 7.47-7.62 (1H, m), 8.16 (1H, s) ; M S (EI, M⁺) : 360 ; 融点 : 160-162°C

実施例 7 1 (化合物 a と化合物 b の 1 : 1 混合物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.88(3H, s), 3.93(3H, s), 4.92(1H, d), 5.02(0.5H, d), 5.03(0.5H, d), 5.41(1H, s), 5.42(1H, s), 6.52(0.5H, t), 6.57(0.5H, t), 6.74(1H, d), 7.08(0.5H, dd), 7.20(0.5H, dd), 7.32(0.5H, d), 7.48(0.5H, d), 7.53(0.5H, d), 7.68(0.5H, d), 8.01(0.5H, d), 8.02(0.5H, d); MS (EI, M⁺) : 398; 融点 : 137-139°C

実施例 7 2

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80-1.88(2H, m), 3.40-3.45(2H, m), 3.87-4.00(3H, m), 3.89(3H, s), 3.91(3H, s), 4.88(1H, d), 5.03(1H, d), 5.88(1H, t), 6.53(1H, t), 6.79(1H, d), 7.17(1H, dd), 7.49-7.53(2H, m), 8.11(1H, d); MS (EI, M⁺) : 456

実施例 7 3

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.58-1.63(2H, m), 3.15-3.33(3H, m), 3.47-3.54(2H, m), 3.82(3H, s), 3.89(3H, s), 4.50(1H, t), 4.77(1H, d), 4.97(1H, d), 7.08(1H, d), 7.17(1H, dd), 7.30(1H, t), 7.50(1H, d), 8.33(1H, d), 8.13(1H, d); MS (EI, M⁺) : 456

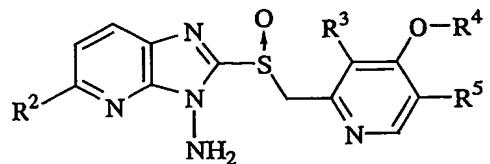
実施例 7 4 (化合物 a 又は化合物 b の 1 : 1 混合物)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.32(3H, s), 3.95(3H, s), 4.36(2H, q), 4.91(1H, d), 5.11(1H, d), 5.39(2H, s), 6.58(1H, d), 7.75(1H, d), 7.99(1H, dd), 8.09(1H, d), 8.29(1H, d); IR (KBr, cm⁻¹) : 3329, 1714, 1578, 1255, 1163, 1113, 1022, 974; MS (FAB, M⁺) : 443; 融点 : 153.4-153.6°C

実施例 7 5 (化合物 a と化合物 b の 1 : 1 混合物)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.25(3H, s), 4.85-4.99(4H, m), 6.48(1H, s), 6.50(1H, s), 7.06(1H, d), 7.68(0.5H, d), 7.79(0.5H, d), 7.89(0.5H, dd), 8.00(0.5H, dd), 8.25(1H, d), 8.28(1H, d), 12.80(1H, bs); IR (KBr, cm⁻¹) : 3345, 1695, 1587, 1477, 1263, 1163, 1111, 1062, 966; MS (FAB, MH⁺) : 429; 融点 : 240-250°C (分解)

表8



実施例	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
76	H	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H
77	CH ₃ O	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -	H
78	CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	CH ₃

実施例 7 6

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.24 (3H, s), 4.90 (2H, q), 4.91 (2H, s), 6.34 (2H, s), 7.06 (1H, d), 7.40 (1H, dd), 8.18 (1H, dd), 8.24 (1H, d), 8.51 (1H, dd) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1579, 1481, 1298, 1267, 1163, 1109, 1049 ; MS (FAB, MH⁺) : 386 ; 融点 : 190-191°C (分解)

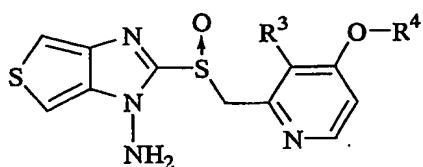
実施例 7 7

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.35 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.36 (2H, q), 4.98 (1H, d), 5.06 (1H, d), 5.25 (2H, s), 6.57 (1H, d), 6.74 (1H, d), 7.90 (1H, d), 8.15 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 1581, 1373, 1261, 1111, 1049, 1028 ; MS (FAB, MH⁺) : 416 ; 融点 : 174-175°C (分解)

実施例 7 8

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.18 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.92 (1H, d), 5.20 (1H, d), 5.25 (2H, s), 6.74 (1H, d), 7.91 (1H, d), 8.04 (1H, s) ; MS (FAB, MH⁺) : 362 ; 融点 : 174-175°C

表9



実施例	R ³	R ⁴
79	CH ₃	CF ₃ CH ₂ -
80	H	CF ₃ CF ₂ CF ₂ CH ₂ -
81	H	CF ₃ CH ₂ -

実施例 7 9

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.23 (3H, s), 4.85 (2H, s), 4.91 (2H, q), 6.16 (2H, s), 7.01 (1H, d), 7.08 (1H, d), 7.43 (1H, d), 8.28 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3320, 3156, 1581, 1467, 1267, 1113, 1043 ; MS (FAB, MH⁺) : 391 ; 融点 : 157-160°C (分解)

実施例 8 0

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.68 (1H, d), 4.76 (1H, d), 4.97 (2H, t), 6.16 (2H, s), 7.02 (1H, d), 7.10 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 7.44 (1H, d), 8.44 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3112, 1597, 1574, 1487, 1458, 1406, 1346, 1294, 1061, 1022, 970, 912, 860, 742 ; MS (FAB, MH⁺) : 477 ; 融点 : 139-140°C (分解)

実施例 8 1

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 4.70 (1H, d), 4.73 (1H, d), 5.00 (2H, t), 6.19 (2H, s), 7.04 (1H, d), 7.13 (1H, dd), 7.19 (1H, d), 7.48 (1H, d), 8.46 (1H, d) ; IR (KBr, cm⁻¹) : 3120, 1593, 1569, 1483, 1427, 1352, 1299, 1060, 1027, 982, 902, 873, 744 ; MS (FAB, MH⁺) : 377 ; 融点 : 80-83°C (分解)

試験例 1 (プロトンポンプ阻害作用)

(1) H⁺/K⁺-ATPase 酵素標品の調製

冷凍保存しておいたブタの胃体部を筋層と粘膜層に分離し、粘膜層を5倍容量の0.25 mol/L シュクロース及び1 mmol/L EGTA含有20 mmol/L トリス

塩酸バッファー、pH 7.4 (以下、トリス塩酸バッファーと略) 中でミキサーを用いて破碎後、9000×gで30分間遠心分離した。上清を30%シュクロース及び1mmol/L EGTA含有20mmol/Lトリス塩酸バッファー、pH 7.4の8mL上に静かに重層し、100000×gで60分間超遠心分離した。遠心分離で得られたinterface分画は回収し、113000×gで60分間の遠心分離を2回繰り返した。沈渣をトリス塩酸バッファーで懸濁後、低回転でホモジナイズして均一化したものを酵素標品とし、-80℃に凍結保存した。なお、得られた標品はSmithらの方法 (Anal. Biochem., 150, 76-85 (1985)) を用いたBCAプロテインアッセイ試薬により、含有蛋白の定量を行った。以上の操作はすべて水冷下で行った。

(2) pH 1におけるH⁺/K⁺-ATPase阻害活性の検討

H⁺/K⁺-ATPase阻害活性の測定はATPを基質とし、分解産物である無機リン量の定量法を用いた方法 (Biochem. Biophys. Res. Commun., 40, 889-893 (1970)) に準じて行った。被験化合物を前処置する塩酸溶液に被験化合物の溶解性を考慮し50%のDMSOを含有した1×10⁻¹mol/L (pH 1) の塩酸溶液を使用した。この塩酸溶液に各濃度の被験化合物を1000倍希釈になるように添加し、室温で15分間放置した。以上の前処置後に、その液の10μLを20mmol/L KC1含有あるいは非含有の40mmol/Lトリス酢酸バッファー、pH 7.5 (2mmol/L MgCl₂含有; 以下TEバッファーと略) 840μLに添加した。続いてTEバッファーにて希釈した酵素溶液 (5μg蛋白) 100μLを添加し、37℃で30分間加温後、40mmol/L ATP溶液 (KC1非含有TEバッファーに溶解) 50μLを添加して酵素反応を開始した (全容量1mL, ATP終濃度2mmol/L)。37℃で30分間インキュベーション後、氷冷した12%トリクロロ酢酸2mLを添加して酵素反応を停止した。モリブデン試薬 (3.75%モリブデン酸アンモニウム/1.5mol/L硫酸) 1mL及び酢酸プチル5mLを添加し、5分間激しく振盪混和後、酢酸プチル層の吸光度を310nmで測定した。

なお、標準曲線は各濃度の KH_2PO_4 を 8 % TCA 溶液に溶解し、同様の操作で得られた吸光度から作成し、無機リン量の換算を行った。測定は 2 本立てで行い、その平均値の KC1 含有における無機リン量と KC1 非含有における無機リン量の差から残存活性を求め、コントロール値 (DMSO) の活性を 100 % として化合物の阻害率を算出した。各被験化合物阻害強度として IC_{50} 値を算出し表示した。被験化合物はすべてジメチルスルホキシドに使用直前に溶解して使用した。

得られた結果は表 10 に示した。

表 10

被験化合物	プロトンポンプ阻害作用 IC_{50} ($\mu\text{mol/L}$)
実施例47の化合物	4.85
実施例49の化合物	1.03
実施例50の化合物	0.87
実施例51の化合物	3.32
実施例54の化合物	3.88
実施例64の化合物	2.28
実施例68の化合物	3.2
オメプラゾール	1.01
エソメプラゾール	2.06
ランソプラゾール	1.61
パントプラゾール	5.46
ラベプラゾール	1.61

試験例 2 (胃酸分泌抑制作用)

(1) 実験動物は 7 週令の雄性 Sprague-Dawley (SD) ラットを日本チャーレスリバーより購入し、5 日間以上予備飼育した後実験に用いた。

被験薬物は 0.5 % カルボキシメチルセルロースナトリウム溶液に懸濁もしくは溶解し 2.5 mL/kg の容量に調製した。

(2) 胃酸分泌の測定

18 時間絶食したラットを用い、Hiramatsu らの方法 (Dig. Dis. Sci., 39, 689-697 (1994)) に準じた急性フィストラ法におけるヒスタミン刺激胃酸分泌を測定した。すなわちラットをエーテル軽麻酔後、尾静脈内に 3.8 % クエン酸溶液を

充填した翼付チューブ針を留置し、開腹して胃幽門部を結紉し、その後、十二指腸に小孔を開け、生理食塩液を充填したフィーディングチューブを留置した。胃内を生理食塩液にて洗浄後、ポリエチレン製フィストラチューブ（内径4mm）を前胃部に装着し、前胃切開部を結紉し固定した。胃及び十二指腸を腹腔に戻し、フィストラチューブ及びフィーディングチューブを外に出した状態で開腹し、ラットをポールマンケージII型に入れた。ヒスタミンを予め尾静脈に留置した翼付針より持続注入（8mg/kg/h, 1.38mL/h）し、15分後胃液を採取、以後1時間毎に胃液を採取した。採取した胃液は液量を記録した後、0.1mol/L NaOHで終点pH 7.0まで滴定し、滴定に要した容量より酸度を算出した。酸排出量は胃液量と酸度の積より求めた。なお、被験薬物は最初の胃液サンプルの胃液量が各群等しくなるように群分けを行った後、予め十二指腸に装着したフィーディングチューブより2.5mL/kgの容量で十二指腸内投与した。対照群には0.5%NaCMC溶液を投与した。

（3）結果・解析

データは得られた結果から平均±標準誤差で示した。なお、胃液を最初に採取してから3時間目、4時間目、5時間目の酸排出量の和を総酸排出量とした。各群の抑制率は対照群の総酸排出量と各群の総酸排出量より算出した。次いで各群の抑制率より50%有効用量（ED₅₀）をProbit法により算出した。結果は表11に示す。

表 1 1

被験化合物	胃酸分泌抑制作用 ED ₅₀ (mg/kg)
実施例25の化合物	1.1
実施例26の化合物	2.6
実施例36の(+)体	1.1
実施例51の化合物	2.4
実施例55の化合物	3.6
実施例71の化合物	2.5
実施例72の化合物	1.6
実施例73の化合物	1.8
オメプラゾール	3.6
エソメプラゾール	2.9
ランソプラゾール	1.1
パントプラゾール	0.34
ラベプラゾール	2.5

試験例3 (ヒトCYP2C19活性阻害試験)

CYP2C19はS- (+) -メフェニトインから4' -ヒドロキシメフェニンへの代謝反応を特異的に行う。そこで、発現系CYP2C19を用いて、4' -ヒドロキシメフェニトインの生成量（濃度）をCYP2C19の活性の指標とし、被験物質の阻害作用について調べた。

a) 代謝活性試験

反応液は、10 mLのガラス製試験管にS- (+) -メフェニトインのメタノール溶液 (125 μ mol/L) を50 μ L及び被験物質のメタノール溶液 (25 μ mol/L) 0、10、

100もしくは200 μ Lを添加し、窒素気流下 (40 °C) で溶媒を留去した。

0.5 M リン酸緩衝液 (pH 7.4) - 0.5 mM EDTA混液 (20:10) 75 μ L、精製水 140 μ L及びヒトCYP2C19酵母発現系ミクロソーム（住友化学から購入）10 μ Lを添加し、NADPH-generating system (60 mM M_gC₁₂, 6.7 mg/mL β -NADP⁺, 27.2 mg/mL G-6-P, 10 μ L G-6-PdH混液) 25 μ Lを加え反応を開始した。

37℃にて10分間インキュベーション後、12%過塩素酸水溶液を50μL添加し反応を停止した。

b) 定量法

反応停止後、内標準物質 (I.S.) としてp-ヒドロキシ安息香酸メチル (100μg/mL) 50μL及びジエチルエーテル2mLを加え10分間振盪、遠心分離 (3000 rpm、10分間) した。有機層を分取し、窒素気流下 (40℃) で溶媒を留去した後、残渣を移動相200μLに溶解し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて分析を行った。

検量線は、S-(+)-メフェニトイントイン溶液のかわりに4'-ヒドロキシメフェニトイントイン溶液を用い上記反応方法に準じて作成し、4'-ヒドロキシメフェニトイントインとI.S.とのピーク面積比で定量を行った。コントロールの4'-ヒドロキシメフェニトイントインの生成量と被験化合物存在時の4'-ヒドロキシメフェニトイントインの生成量を比較して、活性の指標とした。被験化合物添加濃度 (1.0 μM) 時の結果を表12に示す。

表12

被験化合物	CYP2C19活性阻害(%)
実施例21の化合物	78.6
実施例23の化合物	75.6
実施例24の化合物	81.9
実施例26の化合物	73.2
実施例33の化合物	62.1
実施例36のラセミ体	61.7
実施例36の(+)体	70.6
実施例48の化合物	72.3
実施例55の化合物	63.8
実施例57のラセミ体	73
実施例57の(+)体	67.4
実施例57の(-)体	77.6
実施例58の化合物	67.3
実施例59の化合物	61.7
実施例60の化合物	71.4
実施例61の化合物	64.8
実施例62の化合物	95.3
実施例63の化合物	72.1
実施例65の化合物	76.7
実施例72の化合物	65
実施例73の化合物	75.7
実施例78の化合物	62
オメプラゾール	18.4
エソメプラゾール	35.4
ランソプラゾール	8.7
パントプラゾール	33.1
ラベプラゾール	39.8

HPLCは以下のHPLC条件A又はHPLC条件Bで行った。

＜測定条件＞

HPLC条件A

カラム：CAPCELL PAK C18 UG120 5 μ m 4. 6mm ϕ × 250mm

プレカラム：CAPCELL PAK C18 UG120 4. 0mm ϕ × 10mm

検出波長：UV 204nm

検出器感度：0. 01AUSF

移動相：CH₃CN：5.0 mMリン酸緩衝液 (pH 8) = 20:80

移動相流量：0. 8 mL/min

I. S. : p-ヒドロキシ安息香酸メチル

カラム温度：40°C

注入量：40 μL

HPLC条件B

カラム：CAPCELL PAK C18 UG120 5 μm 4.6 mmφ × 250 mm

プレカラム：CAPCELL PAK C18 UG120 4.0 mmφ × 10 mm

検出波長：UV 204 nm

検出器感度：0.01 AUF

移動相：CH₃CN : 5.0 mMリン酸緩衝液 (pH 4) = 20 : 80

移動相流量：0.8 mL/min

I. S. : p-ヒドロキシ安息香酸メチル

カラム温度：39°C

注入量：40 μL

試験例4 (ヒトCYP1A誘導試験)

CYP1Aは7-エトキシレゾルフィンからレゾルフィンへの代謝反応を特異的に行う。そこで、HepG2細胞を用いて、被験物質に暴露したときのレゾルフィンの生成をCYP1A活性の指標とし、CYP1A誘導作用について調べた。

(a) HepG2細胞への暴露及び試料調製

HepG2細胞（大日本製薬から購入）を非動化した仔牛血清を含む培地（Minimum Essential Medium 450 mLに100 mMピルビン酸ナトリウム 5 mL、非必須アミノ酸（×100）5 mL、抗生素抗真菌溶液（10000 unitsペニシリン、10 mgストレプトマイシン、25 μgアンフォテリシンB/mL）5 mL、200 mM L-グルタミン溶液 5 mL、非動化した仔牛血清 50 mLを含む）にて約7日間培養した後（70～80%コンフレント）、培地を吸引除去し、新たに培地を10 mL、被験物質のジメチルスルホキシド（DMSO）溶液を5 μL添加後、37°Cにて2

4時間培養した。培地中のDMSO濃度は0.05%、被験物質の濃度は20 μ M、陽性対照物質 β -ナフトフラボン及び3-メチルコランスレンの濃度はそれぞれ20 μ M及び0.1 μ Mで行った。培養24時間後に培地を吸引除去し、37°Cに暖めたリン酸緩衝液5mLにて2回洗浄した。その後、水冷した0.5Mリン酸緩衝液(pH 7.4) - 0.5mM EDTA混液(20:10)の3倍希釀液を4~5mL添加し、セルスクレイパーを用いて細胞を剥離後、氷冷下ガラスホモジナイザーにて均一化し、以下の試料とした。

(b) 代謝活性試験

細胞ホモジネート(890 μ L)に78 μ M7-エトキシレゾルフィンのDMSO溶液10 μ Lを添加し、NADPH-generating system(60mM MgCl₂, 6.7mg/mL β -NADP⁺, 27.2mg/mL G-6-P, 10 μ L G-6-PdH混液)100 μ Lを加え、直ちに37°Cで反応を開始した。

37°Cにて10又は20分間インキュベーション後、17%炭酸カリウム水溶液(100 μ L)添加し反応を停止した。

(c) 定量法

反応停止後、遠心分離(3000 rpm, 20分間)し、上清中のレゾルフィンを蛍光光度計(励起: 550 nm、蛍光: 586 nm)にて測定した。検量線は、レゾルフィン溶液を用い上記反応方法に準じて作成した。

試料の蛋白濃度は細胞ホモジネート100 μ Lに5倍希釀した蛋白測定溶液(BiO-Rad) 2.5mLを添加し、室温で30分静置の後、分光光度計(波長: 595 nm)にて測定した。蛋白濃度の検量線はヒトアルブミン(Sigma社製)を用いて作成した。

生成したレゾルフィン濃度を代謝反応時間及び試料中蛋白濃度で除して、代謝速度を算出した。陽性対照物質であるオメプラゾール暴露下でのレゾルフィン生成速度を100%として被験物質暴露下での生成速度を表し、CYP1A誘導活性の指標とした。結果を表13に示す。

表13

被験化合物	CYP1A2誘導能 (%)
実施例33の化合物	9.1
実施例47の化合物	9.7
実施例51の化合物	3.7
実施例53の化合物	5.7
実施例54の化合物	8.9
実施例55の化合物	6.6
実施例60の化合物	4.45
実施例61の化合物	5.2
実施例65の化合物	8.7
実施例70の化合物	9
実施例71の化合物	7.9
実施例73の化合物	6.24
実施例78の化合物	8.3
オメプラゾール	100
エソメプラゾール	91.3
ランソプラゾール	47.1
パントプラゾール	14.5
ラベプラゾール	344.2

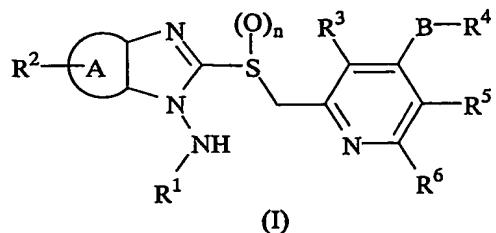
表10～13から明らかなように、本発明化合物は優れたプロトポンプ阻害作用及び胃酸分泌抑制作用を有する。またCYP2C19活性の指標値が60%以上と高いことから、本発明化合物のCYP2C19による代謝の寄与が少なく、治療効果の個体差が少ない。また、CYP1A2誘導活性が約10%以下であり、極めて低いことから安全性が高いことがわかる。これに対し、既存のプロトンポンプ阻害剤はCYP2C19活性の指標値が40%未満と極めて低く、CYP2C19による代謝の寄与が大きく、治療効果の個体差を生じることがわかる。また、ほとんどの既存のプロトンポンプ阻害剤はCYP1A2誘導活性が極めて高かった。

産業上の利用可能性

本発明化合物は、CYP2C19活性の個体差に基づく治療効果の個体差がないため、いずれの患者においても同量の投薬量で適切な治療効果が得られるとともに、CYP1Aファミリー誘導による相互作用及び癌の誘発の危険性が低いことから、安全かつ確実に治療効果の得られる消化性潰瘍治療薬として、またヘリコバクター・ピロリ除菌療法での酸分泌抑制剤として有用である。

請求の範囲

1. 次式 (I)



(式中、R¹はハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、ヒドロキシフェニル基、アミノ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基若しくはアルキルアミノ基から選ばれる同一若しくは異なる1若しくは2以上の置換基を有していてよいアルキル基、アルケニル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ホルミル基、フェニル基又は水素原子を示し；

R²はヒドロキシ基若しくはアルコキシカルボニル基が置換していてよいアルキル基、ハロゲン原子が置換していてよいアシル基、アミノ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基又は水素原子を示し；

R³、R⁵及びR⁶は同一又は異なってアルキル基、アルコキシ基又は水素原子を示し；

R⁴はハロゲン原子、ヒドロキシ基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてよいアルキル基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてよいアルコキシ基、フリル基若しくはモルホリノ基から選ばれる同一若しくは異なる1若しくは2以上の置換基を有していてよいアルキル基又はゲラニル基を示し；

Aはベンゼン環、ピリジン環又はチオフェン環を示し；

Bは酸素原子又は硫黄原子を示し；

nは0～2の整数を示す。) で表される1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

2. 式 (I) 中、R¹が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、フェニル基、ヒドロ

キシフェニル基、アミノ基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基若しくはC₁₋₆アルキルアミノ基から選ばれる同一若しくは異なる1若しくは2以上の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ホルミル基、フェニル基又は水素原子であり；

R²が、ヒドロキシ基若しくはC₁₋₆アルコキシカルボニル基が置換していてもよいC₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子が置換していてもよいC₂₋₆アシル基、シアノ基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基又は水素原子であり；

R³、R⁵及びR⁶が、同一又は異なってC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基又は水素原子であり；

R⁴が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、フリル基若しくはモルホリノ基から選ばれる同一若しくは異なる1若しくは2以上の置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基又はゲラニル基であり；

Aが、ベンゼン環、ピリジン環又はチオフェン環であり；

Bが、酸素原子又は硫黄原子であり；

nは0～2の整数である請求項1記載の1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

3. 式(I)中、R¹が、無置換のC₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子が3個置換しているC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基、フェニル基若しくはヒドロキシフェニル基が1個置換しているC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基が1個置換しているC₁₋₆アルキル基、ジ-C₁₋₆アルキルアミノ基を1個有するC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、アリル基、フェニル基であり；

R²が、ヒドロキシ基若しくはC₁₋₆アルコキシカルボニル基が1個置換するC₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子が2個置換するC₂₋₆アシル基、シアノ基、カルボ

キシリル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基又は水素原子であり；

R^3 、 R^5 及び R^6 が、同一又は異なって C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基又は水素原子であり；

R^4 が、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、1乃至8個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、フリル基若しくはモルホリノ基から選ばれる同一若しくは異なる1若しくは2以上の置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基又はゲラニル基であり；

Aがベンゼン環であり；

Bが酸素原子であり；

nが1である請求項1記載の1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

4. 3 (I) 中、 R^1 がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、ヘキシリル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2-フェネチル基、ベンジル基、アリル基、p-ヒドロキシベンジル基、2-ヒドロキシ-2-フェネチル基、2-ジメチルアミノエチル基、メトキシカルボニルメチル基、フェニル基であり；

R^2 がメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、シアノ基、メトキシカルボニル基、メトキシカルボニルメチル基、カルボキシ基、ヒドロキシメチル基又は水素原子であり；

R^3 がメチル基、メトキシ基又は水素原子であり；

R^4 がメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ヘキシリル基、オクチル基、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、2, 2, 3, 3, 4, 4, 4-ヘプタフルオロブチル基、2-(2, 2, 2-ト

リフルオロエトキシ)エチル基、3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロピル基、2-ヒドロキシエチル基、ゲラニル基であり；

R⁵がメチル基又は水素原子であり；

R⁶が水素原子であり；

Aがベンゼン環であり；

Bが酸素原子であり；

nが1である請求項1記載の1-N-アミノベンズイミダゾール誘導体又はその塩。

5. 請求項1～4のいずれか1項記載の化合物を含有する医薬。
6. 消化性潰瘍治療薬である請求項5記載の医薬。
7. 請求項1～4のいずれか1項記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
8. 請求項1～4のいずれか1項記載の化合物の、医薬製造のための使用。
9. 医薬が、消化性潰瘍治療薬である請求項8記載の使用。
10. 請求項1～4のいずれか1項記載の化合物の有効量を投与することを特徴とする消化性潰瘍の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03996

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ CD07401/12, 471/04, 495/04, A61K31/4439, 31/444, A61P1/04,
43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ CD07401/12, 471/04, 495/04, A61K31/4439, 31/444, A61P1/04,
43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/83473 A1 (TAKEDA CHEM. IND., LTD.), 08 November, 2001 (08.11.01), & AU 2001052595 A & EP 1277752 A1 & JP 2002-12592 A	1-9
A	WO 01/14366 A1 (TAKEDA CHEM. IND LTD.), 01 March, 2001 (01.03.01), & JP 2001-131172 A	1-9
A	WO 00/50037 A1 (NITROMED INC.), 31 August, 2000 (31.08.00), & EP 1154771 A1 & JP 2002-537336 A	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 May, 2003 (26.05.03)

Date of mailing of the international search report
10 June, 2003 (10.06.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03996

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99/18959 A1 (EISAI CO., LTD.), 22 April, 1999 (22.04.99), & CA 2308143 A & AU 9913613 A & EP 1039905 A1 & JP 2001-519390 A & US 2002/177611 A1	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03996

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 10

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention as set forth in claim 10 pertains to method for treatment of the human body by therapy.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl' C07D401/12, 471/04, 495/04, A61K31/4439, 31/444, A61P1/04, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl' C07D401/12, 471/04, 495/04, A61K31/4439, 31/444, A61P1/04, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 01/83473 A1 (TAKEDA CHEM. IND., LTD.) 2001.11.08 & AU 2001052595 A & EP 1277752 A1 & JP 2002-12592 A	1-9
A	WO 01/14366 A1 (TAKEDA CHEM. IND., LTD.) 2001.03.01 & JP 2001-131172 A	1-9
A	WO 00/50037 A1 (NITROMED INC.) 2000.08.31 & EP 1154771 A1 & JP 2002-537336 A	1-9

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 05. 03

国際調査報告の発送日

10.06.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4 P 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	WO 99/18959 A1 (EISAI CO., LTD.) 1999.04.22 & CA 2308143 A & AU 9913613 A & EP 1039905 A1 & JP 2001-519390 A & US 2002/177611 A1	1-9

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲10に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.